

1 0 Allgemeine Erläuterungen

2 0.1 Einordnung dieser Querschnitts-Leitlinien

3 Leitlinien dienen der Verbesserung der medizinischen Versorgung durch die strukturierte
4 Darlegung von aktuellem Wissen, das mittels eines nachvollziehbaren Abstimmungsprozess
5 durch die Fachkreise konsentiert wurde. Die „Querschnitts-Leitlinien (BÄK)“ legen Empfeh-
6 lungen zur gesamten Bandbreite von Blutkomponenten und Plasmaderivaten dar, deren An-
7 wendung eine besondere Aufgabe ärztlichen Handelns ist. Durch Formulierung von klaren
8 Handlungsempfehlungen auf Grundlage einer kritischen klinischen Wertung von Studiener-
9 gebnissen sollen sie dazu beitragen, Blutpräparate und Plasmakomponenten durch eine
10 kritische Indikationsstellung bestmöglich anzuwenden und die Risiken der Behandlung, z. B.
11 durch Infektionsübertragungen, zu vermeiden. Die begrenzten Ressourcen der aus freiwilli-
12 gen Blutspenden gewonnenen Blutprodukte verpflichten andererseits zu einem besonders
13 sorgfältigen Umgang.

14 Der inhaltliche Anspruch korrespondiert mit der besonderen rechtlichen Stellung dieses
15 Werks, da in den Richtlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Hä-
16 motherapie) nach § 18 TFG auf die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien verwiesen wird.

17 Durch den breiten Themengegenstand besitzen die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien
18 der Bundesärztekammer ein Alleinstellungsmerkmal; von einer in Leitlinien üblichen Katego-
19 risierung in Bezug auf einzelne Krankheitsentitäten wird abgewichen. Es stehen stattdessen
20 die jeweiligen Blut- und Plasmakomponenten mit ihren vielfältigen Anwendungsgebieten im
21 Mittelpunkt der Betrachtung.

22 Der besondere Charakter dieser Querschnitts-Leitlinien hat außerdem zur Folge, dass
23 sich die Methodik ihrer Erstellung von der Vorgehensweise der Medizinischen Fachgesell-
24 schaften bei der Leitlinienentwicklung oder der Vorgehensweise bei der Erstellung Nationaler
25 Versorgungsleitlinien abgrenzt. Es wurde sich bewusst dafür entschieden, bei verschiedenen
26 Fragestellungen von der Vorgehensweise bei der Erstellung von Evidenz-basierten S2-
27 Leitlinien abzuweichen und stellte die im Wissenschaftlichen Beirat bewährten Konsensus-
28 verfahren, insbesondere das umfangreiche Anhörungsverfahren der betroffenen Fachgesell-
29 schaften bzw. Fachkreise, in den Mittelpunkt der methodischen Verfahrensweise (vgl. Ab-
30 schnitt 0.3).

31 Aus diesen drei Gründen bilden die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien eine eigene Enti-
32 tät.

33 0.2 Klassifizierung der Empfehlungen

34 In der vorliegenden Neufassung wurde die Ausgestaltung der Leitlinien im Wesentlichen bei-
35 behalten. Zunächst wurden die einzelnen Kapitel von den angegebenen Autoren überarbeitet
36 und an den aktuellen Stand des Wissens angepasst. Dabei wurden die Autoren gebeten,
37 klare Empfehlungen für die Auswahl und die Indikation zur Anwendung der jeweiligen Blut-
38 produkte bzw. zum humanisierten monoklonalen Antikörper und Arzneistoff zur Behandlung
39 der Hämophilie A auszusprechen und diese entsprechend den Grundsätzen der Evidence-
40 Based Medicine zu klassifizieren. Mit Einführung dieses Klassifizierungssystems werden
41 dem Anwender nachvollziehbar die zugrunde liegende Evidenz und der Grad der jeweiligen
42 Empfehlung dargestellt.

43 Die Kennzeichnung der Qualität von Daten und Studien, auf denen die Empfehlungen ba-
44 sieren, erfolgte nach dem für die Erstellung der Leitlinien des American College of Chest
45 Physicians (ACCP) zur Thromboseprophylaxe und Therapie entwickeltem System [1].

46 Die Empfehlungen werden wie folgt gekennzeichnet (siehe Tabelle 1):

47 Kennzeichnung des Grades der Empfehlung

48 Empfehlungen, bei denen die Sachverständigen aufgrund der vorliegenden Daten überzeugt
 49 waren, dass bei ihrer Befolgung für den Patienten der Nutzen größer ist als eine mögliche
 50 Gefährdung, wurden als Grad 1 Empfehlungen gekennzeichnet. Empfehlungen, bei denen
 51 keine klaren Daten über das Nutzen-/Risiko-Verhältnis vorliegen, wurden als Grad 2 Empfeh-
 52 lung klassifiziert.

53 Kennzeichnung des Evidenzlevels

54 Beruhen die zugrunde liegenden Daten auf ausreichend großen, prospektiven, randomisier-
 55 ten Studien, wird die Evidenz als Qualität A gekennzeichnet. Lagen mehrere prospektive
 56 Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen oder mit methodischen Unzulänglichkeiten vor,
 57 wurde die Evidenz als Qualität B gekennzeichnet. Fallbeobachtungen und nicht randomisier-
 58 te Studien wurden als Qualität C eingestuft. Waren die Schlussfolgerungen aus diesen Fall-
 59 beobachtungen und nicht-randomisierten Studien jedoch eindeutig und durch mehrere Un-
 60 tersuchungen bestätigt, wurde die Qualität als C+ bewertet.

61

62 Tab. 0.2: Klassifizierung der Empfehlungen

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Keywords“
1	Eindeutig	A	Randomisierte, kontrollierte Studien ohne wesentliche methodische Einschränkungen mit eindeutigem Ergebnis	1 A	Starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt.	„soll“
1	Eindeutig	C+	Keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage	1 C+		
1	Eindeutig	B	Randomisierte, kontrollierte Studie mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studie ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergebnis beeinflussen haben.	1 B	Starke Empfehlung, die wahrscheinlich für die meisten Patienten gilt.	
1	Eindeutig	C	Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, jedoch mit überzeugendem Ergebnis	1 C	Mittelstarke Empfehlung, erscheint plausibel, kann sich aber ändern, wenn bessere Daten vorliegen	„sollte“

2	Unklar	A	Randomisierte, kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen, aber mit unterschiedlichen Ergebnissen	2 A	Mittelstarke Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	
2	Unklar	C+	Keine randomisierten, kontrollierten Studien, Datenlage jedoch durch Extrapolation anderer Studien ableitbar	2 C+	Schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	„kann“
2	Unklar	B	Randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	2 B	Schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	„kann“
2	Unklar	C	Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen	2 C	Sehr schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	„könnte“

63

64 Folgewirkungen der Empfehlungen

65 Für die Folgewirkungen auf ärztliches Handeln einer Empfehlung ist sowohl der Evidenzlevel
66 der zugrunde liegenden Daten, als auch der Grad der Empfehlung von Bedeutung, in der
67 sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis widerspiegelt. Mit dieser Gesamtschau werden zwei As-
68 pekte berücksichtigt: zum einen, dass im klinischen Alltag Nutzen-Risiko-Bewertungen auch
69 bei unklarer publizierter Datenlage ein Grundelement ärztlichen Handelns sind, zum ande-
70 ren, dass bei tradierten und allgemein akzeptierten Behandlungsstrategien eine niedrige
71 Klassifizierung der Empfehlung nicht sinnvoll erschien, nur weil keine randomisierte Studie
72 vorliegt. So trifft z. B. eine Klassifizierung als 1 C+ Empfehlung auf medizinische Maßnah-

73 men zu, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind, ohne dass entspre-
74 chende Studien vorliegen und diese, z. B. aus ethischen Gründen, auch zukünftig nicht mög-
75 lich sein werden.

76 Durch die Klassifikation wird insbesondere auch klinischen Situationen Rechnung getra-
77 gen, bei denen die Anwendung von Hämotherapeutika aus der Gesamtschau einer Vielzahl
78 von Einzelparameter abgewogen werden muss. Deshalb gilt insbesondere für die als Grad 2
79 klassifizierten Empfehlungen, dass im Einzelfall in Abhängigkeit vom individuellen Krank-
80 heitsfall die Anwendung der Blutprodukte entgegen der Empfehlung erwogen bzw. abgelehnt
81 werden sollte.

82 Die Empfehlungen wurden vierstufig differenziert. Dazu wurde die Klassifizierung durch
83 die Modalverben „soll“ (starke Empfehlung), „sollte“ (mittelstarke Empfehlung), „kann“
84 (schwache Empfehlung) sowie „könnte“ (sehr schwache Empfehlung) sprachlich zum Aus-
85 druck gebracht (siehe Tabelle 1).

86 0.3 Zusammensetzung und Arbeitsweise des Arbeitskreises

87 Zusammensetzung des Arbeitskreises

88 Der Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer hat die im Anhang
89 genannten Experten in den Ständigen Arbeitskreis „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Thera-
90 pie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ berufen und sie mit der Ausarbeitung dieser
91 Auflage beauftragt.

92 Umgang mit möglichen Interessenskonflikten

93 Die Autoren wurden gebeten, mögliche Interessenskonflikte gegenüber dem Federführenden
94 des Ständigen Arbeitskreises und dem Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats darzu-
95 legen. Beide Gremiovorsitzenden kamen übereinstimmend zu der Bewertung, dass keine
96 Interessenskonflikte der Autoren bestehen, welche die Qualität der Querschnitts-Leitlinien
97 und Unabhängigkeit beeinträchtigen.

98 Konsensusverfahren und Verabschiedung

99 Die von den angegebenen Autoren vorbereiteten Kapitel und die einzelnen Empfehlungen
100 wurden von allen Mitgliedern des Ständigen Arbeitskreises diskutiert und gegebenenfalls im
101 Konsens modifiziert.

102 Das Ergebnis wurde danach im Rahmen einer schriftlichen Anhörung den im Anhang auf-
103 geführten Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Vereinigungen und Institutionen, die mit
104 Fragen der Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten befasst sind, vorgelegt.
105 Über die Berücksichtigung der eingegangenen Änderungsvorschläge entschied der Ständige
106 Arbeitskreis nach erneuter Diskussion in einem Konsensusverfahren. Danach wurden die
107 ausgearbeiteten Querschnitts-Leitlinien dem Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärzte-
108 kammer zugeleitet. Nachdem dieser die Querschnitts-Leitlinien beraten und befürwortet hat-
109 te, wurden sie am xx.xx.20xx vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet.

110 Die Konzeption als produktbezogene Querschnitts-Leitlinie hat Auswirkungen auf den
111 Entwicklungsprozess der Leitlinien. So können z. B. nur begrenzt klinische Algorithmen for-
112 muliert werden. Gleichwohl kennzeichnet das sehr umfangreiche und beratungsintensive
113 Konsensusverfahren das hohe Maß an Ausgewogenheit und den breiten Konsens, der die-
114 sen Querschnitts-Leitlinien zu Eigen ist. Herausgeber und Autoren haben größten Wert da-
115 rauf gelegt, den aktuellen Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses abzu-
116 bilden. Dies schließt jedoch nicht aus, dass bei der Anwendung dieser Querschnitts-Leitlinien
117 in der täglichen Praxis neue Aspekte auftreten. Im Interesse der Optimierung sind alle Nutzer
118 dieser Querschnitts-Leitlinien gebeten, ihre Erfahrungen im Umgang mit diesem Werk dem
119 Wissenschaftlichen Beirat und seinem Arbeitskreis zur Verfügung zu stellen.

120 Weiterführende Angaben zur Methodik der Leitlinienerstellung sind in einem Leitlinien-
121 Report zusammengefasst ([LINK](#)).

122 Im Interesse einer textlichen Straffung der Querschnitts-Leitlinien wurden Überschneidun-
123 gen mit der Richtlinie zur Gewinnung mit Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von
124 Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) vermieden. Bezüglich der Grundsätze zur Feststel-
125 lung einer Eignung bzw. Tauglichkeit als Blutspender sowie der Laboruntersuchungen vor
126 der Freigabe einer Spende wird daher auf die Richtlinie Hämotherapie verwiesen.

127 0.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

128 0.4.1 Anwendung des Arzneimittelgesetzes

129 Gem. § 4 Abs. 2 AMG sind Blutzubereitungen Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-,
130 Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen
131 sind oder als Wirkstoffe enthalten.

132 Nach dieser Legaldefinition sind Blutzubereitungen Arzneimittel im Sinne von § 2 Abs. 1
133 AMG. Folglich ist neben dem TFG das AMG nicht nur für die Herstellung, sondern auch für
134 die Anwendung von Blutprodukten maßgeblich.

135 0.4.2 Fachinformation

136 Die vorgelegten Querschnitts-Leitlinien nehmen regelmäßig auf die jeweilige Fachinformation
137 des Herstellers im Sinne von § 11a AMG Bezug. Sofern eine Empfehlung hinsichtlich der
138 Indikationsstellung von einer Fachinformation abweicht, wird darauf hingewiesen und die
139 Abweichung begründet.

140 Die Fachinformationen sind vom Inhaber der Zulassung auf dem aktuellen wissenschaftli-
141 chen Kenntnisstand zu halten. Er hat Änderungen den Fachkreisen bekannt zu geben, wenn
142 sie therapie relevant sind (§ 11a Abs. 1, 2 AMG). Sie spiegeln die behördlich zugelassenen
143 Informationen zur Anwendung des Arzneimittels wider. Die Fachinformationen sind daher für
144 Ärzte von maßgeblicher Relevanz für die sichere Anwendung der Arzneimittel und für den
145 therapeutischen Erfolg.

146 Die in den Querschnitts-Leitlinien dargestellten allgemeinen Angaben zu Lagerungsbe-
147 dingungen, Dosierungen, Anwendungsintervallen, Begleitmedikationen und Nebenwirkungen
148 entbinden den Anwender nicht von der Pflicht, sich mit den speziellen Angaben in den jewei-
149 ligen Fachinformationen auseinanderzusetzen.

150 Bezogen auf die Indikationsstellung enthalten die Querschnitts-Leitlinien nach dem um-
151 fassenden Konsensusprozess innerhalb der zuständigen Gremien z. T. Empfehlungen, die
152 von den Fachinformationen des Fertigarzneimittels abweichen. So empfehlen die Quer-
153 schnitts-Leitlinien in Einzelfällen auch die Anwendung zugelassener Arzneimittel außerhalb
154 der zugelassenen Indikationen („Off-Label-Use“, vgl. Abschnitt 0.4.4.).

155 0.4.3 Aktualität der Querschnitts-Leitlinien

156 Die Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie entsprechen dem Stand der Erkenntnisse der me-
157 dizinischen Wissenschaft vom xx.xx.x20xx (vgl. Leitlinien-Report).

158 Die Querschnitts-Leitlinien entbinden den Anwender nicht davon, die Informationen aus
159 der Fachinformation (vgl. Abschnitt 0.4.2) der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen und
160 die Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu beobachten und ggf. zu be-
161 achten.

162 Im Übrigen wird auf die Ausführungen im Leitlinien-Report (LINK) verwiesen.

163 0.4.4 Off-Label-Use

164 Die Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten erfolgt bisweilen mit Arzneimitteln,
165 die Off-Label angewendet werden. Dies hat verschiedene Ursachen, so handelt es sich bei-
166 spielsweise um seltene Indikationen, für die kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist.

167 „Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels au-
168 ßerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten An-

169 wendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden.“ [2]. „Der „Off-Label-Use“
170 [...] bezieht sich nicht nur auf den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der
171 zugelassenen Indikation(en) oder Altersgruppen, sondern berücksichtigt alle weiteren, in der
172 Zulassung definierten Parameter (zum Beispiel Dosierung, Dosierungsintervall, Darrei-
173 chungsform, Behandlungsdauer und Begleiterkrankungen)“ [3].

174 Der Off-Label-Use eines Arzneimittels ist dem Arzt im Rahmen seiner Therapiefreiheit
175 grundsätzlich gestattet.

176 Der Erstattungsfähigkeit im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung sind durch die
177 Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) enge Grenzen gesetzt [4–7].

178 Außerdem sind zwingend haftungsrechtliche Aspekte zu berücksichtigen. Der Arzt hat
179 stets eine auf den Einzelfall bezogenen Risiko-Nutzen-Abwägung vorzunehmen. In jedem
180 Fall gelten erhöhte Aufklärungsanforderungen; bei der geplanten Off-Label Anwendung ei-
181 nes Arzneimittels ist nicht nur über die fehlende Zulassung, sondern auch darüber aufzuklä-
182 ren, dass unbekannte Risiken und Nebenwirkungen nicht auszuschließen sind [8, 9].

183 Die in den vorliegenden Querschnitts-Leitlinien enthaltenen Empfehlungen zum „Off-
184 Label-Use“ tragen dazu bei, dem anwendenden Arzt eine Orientierung zur zulassungsüber-
185 schreitenden Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten zu geben. Sie entbin-
186 den den Arzt jedoch nicht von der gebotenen Einzelfallprüfung, ob der geplante Off-label-
187 Use des Arzneimittels dem aktuellen medizinischen Standard entspricht.

188 Der Grad der entsprechenden Empfehlungen und deren Evidenzlevel werden transparent
189 dargestellt. Insbesondere bei einer niedrigen Klassifikation der Empfehlung zum Off-Label-
190 Use sind vom anwendenden Arzt sorgfältig die Spezifika des individuellen Behandlungsfalles
191 zu dokumentieren, um im Zweifelsfall belegen zu können, dass die Anwendung der Arznei-
192 mittel dem im Zeitpunkt der Behandlung bestehenden Standard entspricht.

193 0.5 Literatur

- 194 1. Guyatt G, Schönemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S: Applying the grades of rec-
195 ommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: the Seventh ACCP Conference
196 on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl): 179S-187S.
- 197 2. Gemeinsamer Bundesausschuss: Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zuge-
198 lassenen Anwendungsbieten (Off-Label-Use). [www.g-
199 ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/](http://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/) (last accessed on
200 26 June 2019).
- 201 3. Ludwig W-D: Off-Label-Use von Arzneimitteln. Berliner Ärzte 2008(Heft 7): 14 - 20.
- 202 4. Bundessozialgericht: Urteil vom 19.03.2002: B 1 KR 37/00 R ("Sandoglobulin-Urteil").
- 203 5. Bundessozialgericht: Urteil vom 30.06.2009: B 1 KR 5/09 R ("ADHS").
- 204 6. Bundessozialgericht: Urteil vom 03.07.2012: B 1 KR 25/11 R ("Avastin").
- 205 7. Oberlandesgericht Köln: Urteil vom 30.05.1990: 27 U 169/89 ("Aciclovir").
- 206 8. Bundesgerichtshof (BGH): Urteil vom 27.03.2007: VI ZR/55/05.
- 207 9. Walter U: Die Haftung des verordnenden Arztes. NZS 2011: 361–5.

208

1 Erythrozytenkonzentrate

1.1 Herstellung

Erythrozytenkonzentrate (EK) werden aus frisch abgenommenem Vollblut oder maschinell mittels Zellseparatoren gewonnen.

1.1.1 Präparate

Zugelassene EK unterscheiden sich geringfügig im Gehalt an noch verbliebenen Thrombozyten, Plasma und additiver Lösung.

1.1.1.1 Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung

In Deutschland sind allogene EK nur leukozytendepletiert zugelassen. Durch die Leukozytendepletion werden die Qualität des Präparates verbessert, das Risiko einer Immunisierung gegen Leukozytenantigene (HLA-Antigene) stark reduziert und die Übertragung zellständiger Viren (z. B. CMV) weitgehend verhindert [1]. Durch den Einsatz einer Additivlösung wird der Plasmagehalt stark reduziert.

1.1.1.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

Zur Entfernung vor allem der restlichen Plasmaproteine und Thrombozyten aus dem leukozytendepletierten EK in additiver Lösung werden die Erythrozyten mit isotonischer Lösung im funktionell geschlossenen System mehrmals gewaschen und anschließend in isotonischer Kochsalzlösung oder Additivlösung resuspendiert. Gewaschene EK sind sehr selten indiziert und müssen unverzüglich transfundiert werden (vgl. [2]).

1.1.1.3 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

Vor Anwendung werden kryokonservierte EK (Lagerung unter -80°C) aufgetaut, in einem funktionell geschlossenen System mit einer geeigneten Lösung gewaschen, resuspendiert und unverzüglich transfundiert (vgl. [2]). Wegen des hohen Aufwandes werden nur kryokonservierte EK seltener Blutgruppen in wenigen nationalen und internationalen Blutbanken in begrenzter Menge vorrätig gehalten.

1.1.1.4 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat

Die Bestrahlung erfolgt mit einer mittleren Dosis von 30 Gy und darf an keiner Stelle des Präparats die Dosis von 25 Gy unterschreiten (vgl. [2]).

1.1.2 Qualitätskriterien

Jedes Erythrozytenkonzentrat muss unmittelbar vor der Transfusion vom transfundierenden Arzt einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden. Hierbei ist vor allem auf die Unversehrtheit des Blutbeutels, Koagelbildung, Verfärbungen als möglicher Ausdruck einer Verkeimung und auf Hämolyse zu achten. Außerdem sind die einwandfreie Beschriftung, die korrekte Zuordnung zum Patienten, die Gültigkeit der Verträglichkeitsprobe und das Verfallsdatum des Präparats zu kontrollieren. Auffällige EK dürfen nicht verwendet werden (vgl. [2]).

Die Lagerungs- und Verwendungsvorschriften müssen strikt eingehalten werden.

1.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile von EK sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten. Der je nach Herstellungsverfahren unterschiedliche Gehalt an Plasma, Thrombozyten,

41 Antikoagulanz und additiver Lösung hat selbst keinen therapeutischen Effekt und ist für die
42 klinische Wirksamkeit der EK ohne Bedeutung.

43 1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

44 Erythrozyten als hochspezialisierte kern- und mitochondrienlose Zellen mit eingeschränktem
45 Stoffwechsel sind die Träger des Hämoglobins, das für Austausch und Transport der
46 Atemgase in Lunge, Blut und Gewebe verantwortlich ist. Bei einem normalgewichtigen
47 Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz und ohne aktive Blutung ist 2 bis 24
48 Stunden nach Übertragung eines Erythrozytenkonzentrat mit einem Anstieg der
49 Hämoglobinkonzentration (Hb-Konzentration) um circa 1,0 g/dl (0,62 mmol/l) bzw. des
50 Hämatokrit-Wertes (Hk) um circa 3 bis 4 % zu rechnen [3]. Die Überlebenszeit von
51 Erythrozyten im Blut beträgt 110 bis 120 Tage, sodass die Eliminationsrate unter 1 % pro
52 Tag liegt. Da EK Erythrozyten aller Altersstufen enthalten, liegt die mittlere Überlebenszeit
53 der Erythrozyten von transfundierten, kompatiblen, frischen EK bei circa 58 Tagen.
54 Rechnerisch muss ein gesunder Erwachsener ca. 12 ml Erythrozyten pro Tag produzieren,
55 um die Hb-Konzentration konstant bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu halten. Beim kompletten Ausfall
56 der Erythrozytenproduktion, z. B. bei aplastischer Anämie, wird ca. 1 EK (200–250 ml) pro
57 Woche benötigt, um eine konstante Hb-Konzentration bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu
58 gewährleisten. Der Erythrozytenverbrauch ist bei vermehrtem Abbau, insbesondere bei
59 fieberhaften Erkrankungen, beim Vorliegen von Autoimmunantikörpern und bei
60 Splenomegalie gesteigert.

61 Während der Lagerung von Erythrozyten außerhalb des Organismus kommt es zu
62 komplexen Veränderungen. Zu diesen Veränderungen gehören unter anderem ein
63 morphologischer Formwandel, z. B. Auftreten von Kugelzellen und Stechapfelformen,
64 funktionelle Beeinträchtigungen, z. B. Abnahme des 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)-
65 Gehalts mit Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, Verlust der Verformbarkeit
66 der Erythrozyten, Zunahme der Laktatkonzentration, Freisetzung von Inhaltsstoffen, z. B.
67 Kalium, Laktatdehydrogenase sowie Hämoglobin und Abnahme des S-Nitrosohämoglobins
68 der Erythrozyten [4–7]. Die lagerungsbedingten Veränderungen der Erythrozyten sind zum
69 Teil in vivo innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Transfusion reversibel [7]. Die 2,3-DPG-
70 Depletion ist hinsichtlich der O₂-Abgabe gelagerter Erythrozyten und der
71 Gewebeoxygenierung wahrscheinlich von geringer Bedeutung [8].

72 1.4 Lagerung, Verwendbarkeit*

73

74 EK müssen bei $+4 \pm 2^\circ \text{C}$ in speziell geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit
75 fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Temperatur muss auch während
76 des Transports zwischen $+1$ und $+10^\circ \text{C}$ liegen (Kühlkette!) (vgl. [2][9]).

77 Bezüglich der Verwendbarkeitsdauer sind die Angaben des Herstellers auf den Etiketten
78 der Präparate zu beachten.

79 Mehrere prospektiv randomisierte Studien zeigten übereinstimmend keine Auswirkung der
80 Lagerungsdauer auf die Letalität oder unerwünschte Ereignisse und andere sekundäre
81 Endpunkte [9–16]. In diesen Studien waren verschiedene Patientengruppen eingeschlossen
82 worden (Intensivpatienten, kardiochirurgische Patienten, hämato-onkologische Patienten,
83 Frühgeborene, Kinder). Der Effekt der Lagerungsdauer auf die verschiedenen Endpunkte, u.
84 a. Letalität und Organdysfunktionen, wurde überwiegend bei erwachsenen Patienten
85 untersucht. Das Evidenzlevel für Kinder ist geringer.

86

* vgl. Abschnitt 0.4

Innerhalb der zugelassenen Lagerungsdauer sollen nicht generell kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate angefordert werden.	1 A
Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen, z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung, kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.	1 C

87

88 1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

89 1.5.1 Indikationen

90 1.5.1.1 Allgemeine Grundsätze

91 Das therapeutische Ziel der Transfusion von Erythrozyten ist die Vermeidung bzw. Therapie
 92 einer manifesten anämischen Hypoxie. Da die klinischen Symptome einer Anämie nicht
 93 spezifisch sind, müssen bei einer rationalen Indikationsstellung zur Transfusion neben der
 94 gemessenen Hb-Konzentration, und/oder des Hk, zusätzliche Kriterien herangezogen
 95 werden. Hierzu gehören vor allem:

96 ♦ Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie,

97 ♦ Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlusts,

98 ♦ die Einschätzung der individuellen physiologischen Fähigkeit, den verminderten O2-
 99 Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren,

100 ♦ vorbestehende Erkrankungen des Patienten, welche die Kompensationsfähigkeit bei
 101 akuter Anämie limitieren, z. B. kardiale, vaskuläre, pulmonale,

102 ♦ der aktuelle klinische Zustand des Patienten, z. B. Fieber, akut eingeschränkte Herz- oder
 103 Lungenfunktion,

104 ♦ Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können
 105 (Physiologische Transfusionstrigger, s. 1.5.1.2),

106 ♦ der intravasale Volumenstatus, da bei vermindertem Plasmavolumen (Hypovolämie) das
 107 Erythrozytendefizit nicht zuverlässig erkennbar ist und hohe Hk-Werte gemessen werden
 108 (s. akute Anämie).

109 Bei stabiler Hämodynamik, normalem intravasalen Volumen (Normovolämie) und nicht
 110 extrem niedrigen Hb-Werten ist eine niedrige Hb-Konzentration allein kein suffizientes
 111 Transfusionskriterium [17]. Zusätzlich müssen physiologische Transfusionstrigger in die
 112 Entscheidungsfindung zur Erythrozytentransfusion einbezogen werden. Physiologische
 113 Transfusionstrigger sind klinische Symptome, die bei gesicherter Anämie und erhaltener
 114 Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können. Klinisch anwendbare
 115 physiologische Transfusionstrigger sind in der folgenden Tabelle aufgeführt [7, 18–23].

116

117 **Tab. 1.5.1.2.1:** Klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und
 118 erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (Physiologische
 119 Transfusionstrigger).

Kardio-pulmonale Symptome

- ♦ Tachykardie
- ♦ Hypotension

* vgl. Abschnitt 0.4

- ◆ Dyspnoe
- ◆ Blutdruckabfall unklarer Genese

Ischämietypische EKG-Veränderungen

- ◆ neu auftretende ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen
- ◆ neu auftretende Herzrhythmusstörungen

Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm

Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung

- ◆ Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) < 50% ¹
- ◆ Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung (ScvO₂) < 65-70% ¹
- ◆ Laktatazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)

120 ¹ Eine anämische Hypoxie einzelner Organe oder Gewebe kann auch bei höheren
 121 SvO₂-/ScvO₂-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden wenn die O₂-Extraktion aus dem
 122 arteriellen Blut gestört ist [20].

123

124 Zusätzlich müssen für eine rationale Indikationsstellung die Ergebnisse klinischer Studien
 125 über den Zusammenhang zwischen Anämie, Erythrozytentransfusion und klinischem Verlauf
 126 der Krankheit einbezogen werden (siehe unten).

127 Bei jedem Patienten mit akuter oder chronischer Anämie muss der Versuch unternommen
 128 werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie
 129 einzuleiten.

130 Zur Detektion und Behandlung einer präoperativen Anämie wird das multidisziplinäre und
 131 patientenindividuelle Therapiekonzept des Patient Blood Management empfohlen [24–26].
 132 Das Konzept beinhaltet prä-, intra- und postoperativ umzusetzende Komponenten: 1.) die
 133 präoperative Diagnose und Behandlung einer Anämie, 2.) die Vermeidung von Blutungen
 134 und Verminderung von Blutverlusten und 3.) die Erhöhung und Ausschöpfung der
 135 individuellen Anämietoleranz und die strenge, individuelle Indikationsstellung zur
 136 Transfusion.

137 Die Gabe von EK ist angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische
 138 Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine
 139 andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive
 140 Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert grundsätzlich die Exposition mit
 141 Fremdblut sowie die Anzahl der transfundierten Patienten erheblich und geht bei den
 142 meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Risiko für Letalität und Komplikationen
 143 einher [27, 28].

144 Die Indikation zur Gabe von EK soll grundsätzlich streng gestellt werden.

145 1.5.1.2 Akute Anämie

146 Im Grundsatz kann von jungen Gesunden mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei akuter
 147 Anämie und unter strikter Aufrechterhaltung der intravasalen Normovolämie die globale
 148 O₂-Versorgung bis zu einer Hb-Konzentration von circa 5 g/dl (3,1 mmol/l; Hk 15 %) durch
 149 die physiologischen Kompensationsmechanismen (1. Anstieg des Herzzeitvolumens, 2.
 150 Zunahme der O₂-Extraktion, 3. Redistribution der Durchblutung zugunsten von Herz und
 151 ZNS, 4. Homogenisierung der mikrovaskulären Durchblutung) ohne klinische Hinweise auf
 152 eine anämische Hypoxie und ohne dauerhaften Schaden kompensiert werden [29–31]. Eine
 153 auf einzelne Organsysteme, z. B. Splanchnikusorgane, begrenzte kritische Verminderung
 154 der Sauerstoffversorgung ist bei Hb-Konzentrationen unter 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) anhand

155 globaler Indices der Sauerstoffversorgung nicht sicher zu erkennen und kann nicht
 156 ausgeschlossen werden [32]. Bei Absinken der Hb-Konzentration unter 6 g/dl (Hb < 3,7
 157 mmol/l) können auch bei jungen, gesunden Erwachsenen EKG-Veränderungen auftreten
 158 [33], kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen beeinträchtigt sein [34] sowie subjektiv
 159 Erschöpfung und Müdigkeit empfunden werden [35]. Diese Veränderungen sind nach
 160 Anheben der Hämoglobinkonzentration auf Werte über 7 g/dl (4,3 mmol/l) oder bei
 161 vorübergehender Atmung von reinem Sauerstoff reversibel [36]. Die Gabe von Sauerstoff
 162 wird daher als Sofortmaßnahme bei akuter Anämie empfohlen [36].

163 Ein Hk von circa 15 % (Hb-Konzentration 5,0 bis 4,5 g/dl [3,1 bis 2,8 mmol/l]) muss
 164 aufgrund von klinischen Beobachtungen und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren als
 165 kritischer Wert der absoluten Indikation zur Erythrozytentransfusion angenommen werden
 166 [31, 37, 38]. Es muss berücksichtigt werden, dass der Hb- bzw. Hk-Wert bei Hypovolämie im
 167 Normbereich liegen kann obwohl das Erythrozytenvolumen vermindert ist und der Hb- bzw.
 168 Hk-Wert daher nicht als alleiniger Transfusionstrigger herangezogen werden kann [39].

169 Die nachfolgenden Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion für spezifische
 170 Patientengruppen beruhen auf Meta-Analysen, in die aktuell bis zu 37 Studien mit mehr als
 171 19.000 Patienten eingeschlossen wurden, und in denen restriktive (i. d. R. Hb-Werte <7 bis 8
 172 g/dl) mit liberalen Indikationen zur Erythrozytentransfusion (i. d. R. Hb <9 bis 10 g/dl)
 173 bezüglich Letalität und Komplikationsraten verglichen wurden. Dabei ist zu beachten, dass
 174 es sich um Interventionsgrenzen handelt und die posttransfusionellen Hb-Werte höher lagen
 175 und sich zwischen den Gruppen häufig nur um 1 bis 2 g/dl unterschieden [40].

176 Zusätzlich wurden aktuelle Leitlinien anderer Fachgesellschaften und die Ergebnisse
 177 großer, prospektiver, randomisierter Studien berücksichtigt [17, 25–27, 41, 42].

178

Für hospitalisierte Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne akute, schwere Blutung soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert ≤ 7 g/dl (≤ 4.3 mmol/l) gestellt werden.	1 A
--	-----

179

180 Aktuelle Meta-Analysen belegen, dass für hospitalisierte Patienten mit normalen Herz-
 181 Kreislauf-Funktionen bei restriktiver (Hb ≤ 7 g/dl) im Vergleich zu liberalerer
 182 Transfusionsindikation (Hb <9 bis 10 g/dl) keine Unterschiede bestehen bezüglich der 30-
 183 Tage- oder Krankenhaus-Letalität sowie der Inzidenz von kardialen Komplikationen,
 184 Thromboembolien, Schlaganfällen und Infektionen (Pneumonie, Bakteriämie, Wunde) [17,
 185 28].

186

Für schwerkranke, klinisch stabile Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne akute, schwere Hämorrhagie, die auf Intensivstationen überwacht und behandelt werden, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von ≤ 7 g/dl (≤ 4.3 mmol/l) gestellt werden. Zielwert ist eine Hb-Konzentration von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l).	1 A
---	-----

187

188 Intensivpatienten ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht akut bluten,
 189 einschließlich derer im septischen Schock, profitieren hinsichtlich Komplikationsraten und
 190 Letalität von restriktiven Transfusionsindikationen, die Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 9
 191 g/dl als Zielwerte vorsehen [43–47].

192

Für ältere Patienten (> 65 Jahre), die sich unfallchirurgisch-orthopädischen Eingriffen unterziehen, und für Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von ≤ 8 g/dl ($\leq 5,0$ mmol/l) gestellt werden.

1 A

193

194 Eine restriktive Transfusionsindikation (Hb <8 g/dl oder Symptome einer Anämie) ist bei
195 älteren, kreislaufstabilen Patienten mit hüftnahen Frakturen einer liberalen (Hb <10 g/dl)
196 gleichwertig bezüglich Letalität, funktioneller Erholung und postoperativer Morbidität
197 (Thromboembolien, Schlaganfall, Wundinfektionen, respiratorischen Komplikationen, neu
198 aufgetretener akuter Herzinsuffizienz) [48–50]. Möglicherweise kann bei Patienten mit
199 erheblichem kardialen Erkrankungen das Risiko kardialer Komplikationen (Arrhythmien,
200 Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzstillstand, akutes Herzversagen) durch eine liberale
201 Transfusionsindikation vermindert werden [51, 52]. Eine Meta-Analyse von Studien an
202 Patienten älter als 65 Jahre weist darauf hin, dass auch bei sehr alten Patienten eine liberale
203 Indikation zur Transfusion mit geringerer Letalität einhergeht als eine restriktive [53]. Die
204 aktuelle Datenlage rechtfertigt für ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten sowie für
205 solche mit kardiovaskulären Erkrankungen und stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen eine
206 individualisierte, restriktive (Hb <8 g/dl oder symptomatische Anämie) Indikationsstellung zur
207 Erythrozytentransfusion anstatt einer generell liberalen (Hb <10 g/dl).

208 Für Patienten mit instabilen Herz-Kreislauf-Funktionen (akutes Koronarsyndrom, akuter
209 Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz) ist die aktuelle Datenanlage unzureichend, um klare
210 Empfehlungen auszusprechen [17, 27, 28]. Kleine randomisierte, prospektive Studien und
211 eine Meta-Analyse weisen jedoch darauf hin, dass bei diesen Patienten höhere
212 Hb-Grenzwerte zur Erythrozytentransfusion (Hb > 8 g/dl) das Risiko kardialer Komplikationen
213 vermindern könnten [51, 54, 55]. Aufgrund des niedrigen, den Empfehlungen zugrunde
214 liegenden Evidenzgrades könnten neue Studien die Empfehlung für Patienten mit
215 kardiovaskulären Risiken verändern.

216 Der Einfluss von Anämie und Erythrozytentransfusionen auf die Lebensqualität, die
217 funktionelle Belastbarkeit sowie auf die Langzeitletalität dieser Risikopatienten wurde in den
218 Studien zur akuten Anämie nicht berücksichtigt. Kardiovaskuläre Risikopatienten mit
219 chronischer Anämie, insbesondere solche mit schwerer Herzinsuffizienz, scheinen
220 hinsichtlich Überleben, physischer Belastungsfähigkeit und Lebensqualität von höheren Hb-
221 Konzentrationen zu profitieren [56–58].

222

Für herzchirurgische Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen, die nicht akut bluten, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von $\leq 7,5$ g/dl ($\leq 4,7$ mmol/l) gestellt werden.

1 A

223

224 Aktuelle Meta-Analysen [28, 50, 59, 60] und große randomisierte, prospektive Studien [61–
225 64] an Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff, überwiegend unter Anwendung
226 eines kardiopulmonalen Bypass, unterzogen, fanden bezüglich der Krankenhaus- oder 30-
227 Tage-Letalität und der Inzidenz von Komplikationen (schwere Infektionen, Schlaganfälle,
228 akute Myokardinfarkte, Darminfarkte, akute Nierenversagen, Nachblutungen) keinen Vorteil
229 einer liberalen (Hb <9 bis 10 g/dl) im Vergleich zu einer restriktiven (Hb <7,5 bis 8,0 g/dl)
230 Transfusionsindikation. Die Ausweitung der Empfehlung auf alle kardiochirurgischen
231 Patientengruppen ist dadurch limitiert, dass einige Studien nur elektive Patienten mit stabilen
232 Herz-Kreislauf-Funktionen untersuchten und kreislaufinstabile, akut blutende sowie
233 Notfallpatienten ausschlossen [59, 65, 66]. Die bisher größte Studie an herzchirurgischen
234 Patienten schloss allerdings nur Patienten mit moderatem bis hohem Risiko ein und fand
235 keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 g/dl intraoperativ und während Intensivtherapie; Hb
236 < 8,5 g/dl auf Normalstation) gegenüber einer restriktiven Transfusionsindikation (Hb < 7,5
237 g/dl während der gesamten Behandlung) [63, 64].

Für Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von ≤ 8 g/dl (≤ 5.0 mmol/l) gestellt werden.	1 B
--	-----

239

240 Zwei große, randomisierte, prospektive Studien [67, 68] und Meta-Analysen [69, 70] zeigen,
 241 dass erwachsene Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung von einer restriktiven
 242 Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb < 7 bis 8 g/dl) im Vergleich zu einer
 243 liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl) profitieren: eine restriktive Indikationsstellung mit Hb-
 244 Zielbereichen von 8,1-10 g/dl [67] bzw. 7 bis 9 g/dl [68] verminderte die 30-Tage-Letalität und
 245 die Re-Blutungsrate, ohne dass Unterschiede bei ischämischen und anderen Komplikationen
 246 bestanden. Die Befunde hatten gleichermaßen für Blutungen bei Leberzirrhose und aus
 247 anderer Ursache (ohne Varizen) Bestand. Die Ergebnisse rechtfertigen die Implementierung
 248 restriktiver Transfusionsindikationen für Erwachsene mit akuter oberer gastrointestinaler
 249 Blutung. Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und
 250 Patienten im hämorrhagischen Schock, die von höheren Hb-Grenzwerten profitieren
 251 könnten.

252 Aufgrund der gegenwärtig unzureichenden Datenlage können keine klaren Empfehlungen
 253 zur Erythrozytentransfusion gegeben werden für Patienten nach akutem ischämischem
 254 Schlaganfall, nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und nach Schädel-Hirn-Trauma
 255 [27, 71].

256 Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion nach ischämischem Schlaganfall liegen
 257 keine adäquaten Studien vor, sodass keine Empfehlungen gegeben werden können. Es ist
 258 aber festzuhalten, dass eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb-
 259 Grenzwert ≤ 7 bis 8 g/dl) das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in keiner
 260 der untersuchten Patientengruppen im Vergleich zu liberaleren Indikationsstellungen (Hb < 9
 261 bis 10 g/dl) erhöhte [17, 48–50, 59, 61–63, 66].

262 Nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist eine Anämie (Hb < 10 g/dl) mit
 263 schlechter neurologischer Prognose und erhöhter Letalität assoziiert [71]. Eindeutige Hb-
 264 Grenzwerte, bei denen die Erythrozytentransfusion die Prognose verbessern würde, können
 265 aufgrund des aktuellen Wissensstands aber nicht angegeben werden [72]. Angesichts der
 266 unklaren Datenlage und aufgrund theoretischer Überlegungen zur zerebralen O₂-Versorgung
 267 könnten jedoch in kritischen Phasen, z. B. zerebralen Vasospasmus, höhere Hb-Grenzwerte
 268 (Hb > 8 g/dl) indiziert sein [71].

269 Zur Indikation von Erythrozytentransfusionen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und
 270 deren Einfluss auf die neurologische Prognose der Patienten liegen zahlreiche retrospektive
 271 [73] und wenige, qualitativ unzureichende prospektive Studien vor [74, 75]. Aufgrund des
 272 retrospektiven Charakters und der damit einhergehenden Störanfälligkeit der meisten
 273 Studien sowie der hohen Heterogenität der Ergebnisse lassen sich gegenwärtig keine klaren
 274 Empfehlungen formulieren.

275

276 **Tab. 1.5.1.2.2:** Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter
 277 Berücksichtigung der aktuellen Hämoglobinkonzentration (Hb), der physiologischen
 278 Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des Blutes zu kompensieren
 279 (Kompensationsfähigkeit) sowie des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren
 280 (Risikofaktoren) und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie
 281 (Physiologische Transfusionstrigger)

Die Empfehlungen gelten für Patienten mit akuter Anämie in stationärer Behandlung. Bei der Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion wird die individuelle Berücksichtigung der Kriterien Hb-Konzentration, Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten empfohlen:
--

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung
≤ 7 g/dl (≤ 4,3 mmol/l)	-	ja*	1 A
> 7 und ≤ 8 g/dl (>4,3 und ≤ 5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 A
	Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden	ja**	1 A
	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger ¹)	ja	1 C+
> 8 und ≤ 10 g/dl (5,0 und ≤ 6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger ¹)	ja	2 C
> 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)		nein***	1 A
Beachte: Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O ₂ -Angebots. Bei Hypovolämie geben die Hb-Konzentration und der Hämatokrit den Erythrozytenmangel nicht korrekt wieder. Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.			

282 ¹ siehe Tabelle 1.5.1.2.1

283 * Der Hb-Wert 7 g/dl war bei Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen einschließlich
284 kritisch kranker Intensivpatienten als Grenzwert zur Transfusionsindikation höheren Hb-
285 Grenzwerten gleichwertig. Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne
286 Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden [27].

287 ** Die Empfehlung trifft insbesondere auf ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten,
288 kardiochirurgische Patienten sowie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu [17].

289 *** Im begründeten Einzelfall kann eine Transfusion auch bei höheren Hb-Werten indiziert
290 sein.

291

292 Bei massiver Blutung sowie im hämorrhagischen Schock ist die rechtzeitige Transfusion
293 von Erythrozyten lebenserhaltend. In diesen Situationen erfolgt die Entscheidung zur
294 Erythrozytentransfusion auf der Basis von hämodynamischen und metabolischen
295 Parametern, Symptomen der Anämie sowie unter Berücksichtigung des stattgehabten und
296 noch zu erwartenden Blutverlustes. Als Zielbereich für die Transfusion von EK werden nach
297 hämodynamischer Stabilisierung Hb-Werte von 7 bis 9 g/dl empfohlen [76–78]. Bei
298 massivem Blutverlust und nicht gestillter Blutung, z. B. beim polytraumatisierten Patient, ist
299 es in der Akutphase sinnvoll, neben EK auch Plasma, Gerinnungsprodukte und
300 Thrombozyten nach einem festen Schema zu geben. Für die Gabe von Gefrierplasmen
301 (Fresh Frozen Plasma, FFP) und EK wird in diesen Situationen ein Verhältnis von
302 mindestens 1:2 empfohlen. Es sollte auch frühzeitig mit der Gabe von
303 Thrombozytenkonzentraten begonnen werden [78–80] (Details siehe Kapitel 2).

304

Als Zielbereich für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten werden nach hämodynamischer Stabilisierung Hb-Werte von 7 bis 9 g/dl empfohlen (4,3 bis 5,6 mmol/l)	1 B
---	-----

305

306 1.5.1.3 Chronische Anämien

307 Bei chronischer Anämie, z. B. bei Niereninsuffizienz, Tumoranämie, Erkrankungen der
308 Hämatopoese, kommt es zu langfristigen Adaptationsvorgängen, die unter
309 Normalbedingungen die Gewebeoxygenierung sichern (z. B. Anstieg des erythrozytären 2,3-
310 DPG und Rechtsverschiebung der O₂-Bindungskurve, Zunahme der linksventrikulären
311 Volumina sowie des HZV, Myokardhypertrophie). Dennoch kann eine chronische Anämie
312 den klinischen Verlauf einer Erkrankung verschlechtern, z. B. bei einer Herzinsuffizienz [56–
313 58, 81, 82]. Daher kann das Anheben des Hb die objektive Belastbarkeit und das subjektive
314 Wohlbefinden betroffener Patienten mit chronischer Anämie verbessern sowie die Rate an
315 stationären Behandlungen reduzieren [56, 57, 83–85].

316 Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ergibt sich aus der Beurteilung des klinischen
317 Gesamtbildes und wird nicht allein anhand von Laborwerten (Hb, Hk, Erythrozytenzahl)
318 gestellt. Die durch die Grunderkrankung, die Pathophysiologie der Anämie, die individuelle
319 Anämietoleranz sowie die Begleiterkrankungen bedingte Heterogenität der Patientengruppe
320 mit chronischer Anämie ist zu berücksichtigen. Eine Anämie-bedingte Einschränkung der
321 täglichen Aktivitäten und der Lebensqualität (Fatigue-Symptomatik) ist bei der
322 Indikationsstellung zur Transfusion zu berücksichtigen.

323

Bei Patienten mit chronischer Anämie und Hb-Wert < 8 bis 7 g/dl (< 5,0 bis 4,3 mmol/l) sollte die Indikation für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik gestellt werden.	1 C
--	-----

324

325 Ein systematischer Review von Studien bei erwachsenen Patienten in palliativen
326 Therapiesituationen, welche überwiegend Patienten mit fortgeschrittenen
327 Tumorerkrankungen einschlossen, zeigte eine Symptomverminderung und eine
328 Verbesserung der Lebensqualität durch Erythrozytentransfusion [86]. Die Hb-Konzentration
329 vor Erythrozytentransfusion korreliert mit dem Performance Status und der Fatigue-
330 Symptomatik, u. a. quantifiziert durch das „Functional Assessment of Cancer Therapy –
331 Anemia“, FACT-An [87]. Niedrige Lebensqualitäts-Scores vor Erythrozytentransfusion
332 korrelieren mit einem besseren „Patient-reported Outcome“ nach Erythrozytentransfusion
333 [87].

334

Bei Patienten mit einer Anämie im Rahmen einer malignen Erkrankung, welche eine intensive Chemotherapie oder eine Radiotherapie erhalten, und bei Patienten nach autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation sollte die Indikation zur Erythrozytentransfusion bei einem Hb-Grenzwert ≤ 7 bis 8 g/dl (4,3 bis 5,0 mmol/l) gestellt werden.	1 C
---	-----

335

336 Studien bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Anämien bei
337 Chemotherapie/Radiotherapie, mit und ohne Stammzelltransplantation, welche eine
338 restriktive Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 7,0 bis 9,0 g/dl) und
339 eine liberale Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 8,0 bis 12,0 g/dl)
340 verglichen, zeigten keine oder nur geringe Unterschiede der Tag-100-Letalität, der
341 Blutungskomplikationen, des Anteils der Patienten mit Erythrozytentransfusionsbedarf und
342 der Dauer eines Krankenhausaufenthaltes [88]. Eine Metaanalyse, welche auch Studien bei
343 Patienten mit soliden Tumoren einschloss, zeigte bei restriktiver Transfusionsindikation
344 ebenfalls keine erhöhte Letalität oder Morbidität [89].

345 Studien bei Patienten nach autologer oder allogener hämatopoetischer
346 Stammzelltransplantation mit Vergleich eines restriktiven Transfusionstrigger (Hb-
347 Konzentration < 7 g/dl oder < 9 g/dl) gegenüber einem liberalen Transfusionstrigger zeigten
348 keinen Unterschied der Letalität und der sekundären Endpunkten sowie der Lebensqualität

349 [90, 91]. Eine Studie wurde wegen einer hohen Rate von sinusoidalem Obstruktionssyndrom
350 bei Patienten mit liberalen Transfusionstrigger (< 12 g/dl) vorzeitig beendet [92].

351 Eine Metaanalyse von Studien bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen
352 Neoplasien mit einem hohen Anteil an Patienten mit akuter Leukämie, welche restriktive
353 (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 7,0 bis 8,8 g/dl) mit liberaler Transfusionsindikation
354 (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 9,0 bis 12,0 g/dl) verglichen, zeigte eine Reduktion
355 des Erythrozytentransfusionsbedarfes in der restriktiven Gruppe, aber keinen Unterschied in
356 der Gesamtleblichkeit, des Thrombozytentransfusionsbedarf, der Blutungskomplikationen oder
357 sonstiger Komplikationen [93]. Aussagekräftige Studien zur Auswirkung der
358 Transfusionsindikation auf die Lebensqualität fehlen in dieser Patientengruppe [93].

359 Patienten mit primärer Knochenmarkinsuffizienz (myelodysplastisches Syndrom,
360 aplastische Anämie, kongenitale Knochenmarkversagen-Syndrome) und alleiniger supportiver
361 Versorgung sollten restriktiv transfundiert werden [94, 95]. Ein Cochrane-Review erbrachte
362 keine ausreichende Evidenz, um bei dieser Patientengruppe eine spezifische Empfehlung für
363 einen Transfusionstrigger zu formulieren [96]. Aspekte der Lebensqualität spielen bei diesen
364 Patienten wegen der oft sehr lange bestehenden Anämie eine besondere Rolle [94, 95].
365 Neben einer Hb-Konzentration < 8 g/dl [97] ist die Verbesserung der Lebensqualität und die
366 Reduktion der Anämie-bedingten Symptomatik eine Indikation für die
367 Erythrozytentransfusion [94, 97, 98].

368

Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung und erhöhtem Schlaganfallrisiko wird eine regelmäßige, langfristige Erythrozytentransfusion zur Primär- und Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls und zur Reduktion des Risikos von stillen zerebralen Infarkten empfohlen.	1 C
---	-----

369

370 Die Transfusionsindikation bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (Sickle cell disease, SCD)
371 wurde in zahlreichen Studien und mehreren Cochrane Reviews untersucht [99–104]. Bei
372 Kindern mit erhöhtem Schlaganfallrisiko bei SCD kann eine regelmäßige, langfristige
373 Erythrozytensubstitution das Risiko reduzieren [100] und auch die Inzidenz von stillen
374 zerebralen Infarkten vermindern [104]. Weiterhin reduzieren Erythrozytentransfusionen SCD-
375 bedingte Komplikationen (Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom) [100] und maternale SCD-
376 bedingte Komplikationen bei Schwangeren [103]. Es gibt unzureichende Evidenz, ob im Falle
377 operativer Eingriffe bei SCD-Patienten eine zurückhaltende Transfusionsindikation zur
378 Vermeidung von SCD-bedingter Komplikationen (vasookklusive Krisen, akutes
379 Thoraxsyndrom) ebenso effektiv ist wie eine intensive Transfusionstherapie zur Reduktion
380 des Hb S-Anteils [102].

381 Bei Thalassämie dient die Transfusion neben der Behandlung subjektiver
382 Anämiesymptome auch der Suppression ineffektiver Erythropoese, der Abschwächung
383 extramedullärer Hämatopoese und der Verringerung von Komplikationen. Ein regelmäßiges
384 Transfusionsprogramm soll bei Hb-Konzentrationen < 7 g/dl begonnen werden [105–107]. Im
385 weiteren Verlauf wird als Zielwert für die Hb-Konzentration vor Erythrozytentransfusion 9 bis
386 10 g/dl empfohlen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz 10 bis 12 g/dl [105, 107]. Die Hb-
387 Konzentration nach Transfusion soll jedoch nicht über 14 g/dl liegen [105, 107].

388 Der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (Erythropoiesis-Stimulating
389 Agents, ESA) zur Behandlung einer Anämie bei Tumorpatienten kann die Hb-Konzentration
390 steigern und den Transfusionsbedarf reduzieren, erhöht allerdings auch das Risiko
391 thrombembolischer Ereignisse [108]. In Studien bei onkologischen Patienten wurde ein
392 schlechteres Gesamtüberleben und ein erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression oder ein
393 Rezidiv bei Patienten während ESA-Behandlung beobachtet [109]. Entsprechend wird
394 empfohlen, den Einsatz von ESA bei Tumorpatienten auf Chemotherapie-induzierte Anämien
395 bei den Patienten zu beschränken, deren Hb-Konzentration unter 10 g/dl liegt und welche
396 nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt werden [109]. ESA sollten bei Patienten mit

397 Chemotherapie-assoziiertes Anämie, welche in kurativer Intention behandelt werden, nicht
398 eingesetzt werden [109]. Abgesehen von bestimmten Subgruppen mit myelodysplastischem
399 Syndrom (MDS) (low-risk MDS mit einem Erythropoetin-Spiegel ≤ 500 IU/l) wird auch bei den
400 meisten Patienten mit Anämie, die nicht durch Chemotherapie bedingt ist, der Einsatz von
401 ESA nicht empfohlen [109].

402 Für die Behandlung von Patienten mit nicht immunologisch bedingten, hämolytischen
403 Anämien gelten dieselben Grundsätze wie bei Anämien infolge von Bildungsstörungen.

404 Bei der Substitutionsbehandlung von Patienten mit autoimmunhämolytischen Anämien
405 (AIHA) vom Wärmetyt sind einige Besonderheiten zu beachten. Die oft auffällige
406 serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) infolge freier anti-erythrozytärer
407 Autoantikörper im Serum der Patienten darf nicht dazu führen, dass ihnen wegen dieser
408 serologischen Inkompatibilität eine lebensnotwendige Transfusion vorenthalten wird. Bei
409 lebensbedrohlichen hämolytischen Krisen mit sehr tiefen Hb-Konzentrationen kann die Gabe
410 von EK unter entsprechender medikamentöser Therapie lebensrettend sein [110].
411 Begleitende Alloantikörper, deren Diagnostik häufig zeitaufwendig ist, müssen berücksichtigt
412 werden.

413 Kommt es bei Patienten mit chronischer Anämie zu akuten Blutverlusten, so werden
414 dieselben Kompensationsmechanismen wirksam wie bei Patienten ohne chronische Anämie.
415 Eine vorbestehende chronische Anämie impliziert also nicht die bessere Toleranz noch
416 niedrigerer Hb-Konzentrationen. Patienten mit chronischer Anämie müssen daher bei einem
417 zusätzlichen akuten Abfall der Hb-Konzentration nach denselben Grundsätzen behandelt
418 werden wie Patienten ohne vorbestehende chronische Anämie.

419 1.5.1.4 Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im 420 Kindesalter

421 Neben Kindern mit malignen oder genetisch bedingten hämatologischen Erkrankungen
422 werden Transfusionen von EK im Kindesalter hauptsächlich bei Frühgeborenen eingesetzt.
423 Bei dieser Patientengruppe wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten die
424 Transfusionsgrenzen empirisch immer weiter gesenkt. Die wenigen randomisierten
425 klinischen Studien, die bei Frühgeborenen liberale und restriktive Transfusionskriterien
426 verglichen, zeigten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich neurologischer Komplikationen
427 und intellektueller Entwicklung [111–114]. Metaanalysen ergaben jedoch keine signifikante
428 Erhöhung von Letalität und Morbidität bei restriktivem Vorgehen [115, 116].

429

Bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen sollen diagnostische Blutentnahmen so gering wie möglich gehalten werden, da der hierdurch verursachte Blutverlust die häufigste Ursache für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in diesem Alter ist [117].	1 C+
---	------

430

431 Bei Frühgeborenen verringert eine autologe Plazentabluttransfusion bei der Geburt die
432 Häufigkeit an späteren Transfusionen von EK (s. Kapitel 10).

433 Zur Festlegung von Indikationen und zur Ermittlung einer optimalen Dosierung der EK
434 existieren nur wenige Übersichtsarbeiten und Leitlinien [118–120].

435

Bei Früh- und Reifgeborenen sollen zur Akuttherapie eines Volumenmangels durch Blutverlust Erythrozytenkonzentrate gegeben werden	1 C+
---	------

436

437 Ansonsten sind die Dauer und die Schwere der Anämie, die Vorgeschichte, das
 438 postmenstruelle und das postnatale Alter sowie der klinische Zustand bei der Indikation zur
 439 Gabe von EK zu berücksichtigen [118–121].

440 **Tab. 1.5.1.4.1:** Indikationen zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei Früh- und
 441 Neugeborenen

Bei Früh- und Neugeborenen sollen Erythrozytenkonzentrate unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien transfundiert werden:		1 C+
Alter (Tage)	Transfusionsindikation: Hk-Grenze und/oder Indikationsliste	
1	< 40 %	Beatmung, O ₂ -Bedarf (FiO ₂) > 0,4 oder lebensbedrohliche Symptome durch Anämie und/oder Hypovolämie geplante Operationen
< 15	< 35 %	
15–28	< 30 %	
> 28	< 25 %	

442
 443 Bei Frühgeborenen reduziert eine in der ersten Woche nach der Geburt begonnene
 444 Erythropoetin-Behandlung in Kombination mit enteraler Eisensubstitution [122] die Zahl und
 445 das Volumen an Transfusionen von EK und hat möglicherweise einen neuroprotektiven
 446 Effekt [123].

447 Bei Kindern jenseits der Neonatalperiode und akutem Blutverlust kann bei normalen Herz-
 448 Kreislauf-Funktionen ein Abfall des Hk bis auf 20 % bzw. der Hb-Konzentration bis auf 7 bis
 449 6 g/dl (4,3 bis 3,7 mmol/l) durch Volumensubstitution kompensiert werden. Bei Kindern
 450 dieser Altersgruppe mit instabilem Kreislauf liegt der Grenzwert der Transfusionsbedürftigkeit
 451 bei einem Hk von 30 %. Bei chronischer Anämie können asymptomatische Kinder jenseits
 452 der Neonatalperiode Hämoglobinwerte von 8 bis 7 g/dl (5,0 bis 4,3 mmol/l, Hk 24 bis 21%)
 453 tolerieren und müssen nicht behandelt werden.

454 In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei verschiedenen klinischen
 455 Zuständen und Diagnosen im Kindesalter jenseits der Neonatalperiode ein restriktives
 456 Transfusionsregime mit einem Hb-Grenzwert von 7,0 bis 8,0 g/dl (4,3 bis 4,6 mmol/l, Hk 21
 457 bis 24 %) gegenüber einem liberalen Vorgehen keine negativen Auswirkungen auf den
 458 klinischen Verlauf zu verzeichnen waren [46, 118, 124–127].

459 Diese Grenzwerte gelten nicht für Frühgeborene und Kinder mit Hypoxämie, instabilen
 460 Kreislaufverhältnissen, akutem Blutverlust und zyanotischen Herzvitien [128].

461 Die wenigen randomisierten Studien bei Kindern nach der Neonatalperiode zeigten
 462 hinsichtlich der Indikation zur Gabe von EK ähnliche Hb-Werte wie die Studien bei
 463 Erwachsenen. Deshalb gelten für Kinder nach der Neonatalperiode die in den jeweiligen
 464 Krankheitsentitäten dargestellten Empfehlungen.

465 **1.5.1.5 Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter**
 466 Das übliche Transfusionsvolumen bei Kindern, speziell Früh- und Neugeborenen, liegt bei 15
 467 bis 20 ml/kg KG [118]. Höhere Dosierungen sind beim hypovolämischen Schock,
 468 Austauschtransfusionen und Operationen mit kardiopulmonalem Bypass erforderlich. Die
 469 Gabe von 3 ml EK/kg KG erhöht die Hb-Konzentration um ca. 1 g/dl (0,6 mmol/l).

470 **1.5.2 Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate**

471 **1.5.2.1 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat**

472 Die Übertragung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten mit Blutprodukten
 473 kann bei immunkompromittierten Patienten zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR)
 474 führen (s. Kapitel 11). Bei kompatibler HLA-Konstellation, vor allem bei Blutsverwandten,
 475 kann in seltenen Fällen eine GvHR auch ohne Immunsuppression auftreten. Zellhaltige

476 Blutprodukte, die an solche Patienten verabreicht werden, müssen deshalb mit 30 Gy
477 bestrahlt werden, um eine GvHR zuverlässig zu verhindern (s. Kapitel 11.4).

478 1.5.2.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

479 Gewaschene EK sind nur bei Patienten indiziert, bei denen seltene transfusionsrelevante
480 Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine nachgewiesen oder wiederholt schwere,
481 nicht geklärte, nicht hämolytische Transfusionsreaktionen beobachtet wurden.

482 1.5.2.3 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

483 Kryokonservierte EK sollten wegen der beschränkten Verfügbarkeit und des großen
484 logistischen Aufwands lediglich für Patienten mit komplexen Antikörpergemischen oder mit
485 Antikörpern gegen hochfrequente Blutgruppenmerkmale, die anders nicht versorgt werden
486 können, verwendet werden.

487 1.5.3 Auswahl und Dosierung von Erythrozytenkonzentraten

488 Eine Voraussetzung für eine risikoarme Übertragung von EK ist deren Auswahl unter
489 Berücksichtigung der blutgruppenserologischen Befunde. Patienten, bei denen vor
490 Transfusion ein klinisch relevanter Antikörper, z. B. Anti-D, Anti-Kell, nachgewiesen wurde,
491 dürfen nur mit EK versorgt werden, deren Erythrozyten das korrespondierende Antigen nicht
492 tragen. Dies auch dann, wenn der Antikörpertiter im weiteren Verlauf abfällt und eventuell
493 zum Zeitpunkt der Transfusion nicht mehr nachzuweisen ist. Mädchen sowie gebärfähige
494 Frauen sollten keine EK erhalten, die zu einer Immunisierung gegen wichtige Antigene des
495 Rhesus(Rh)-Systems (Rh-Formel) oder den Kell-Faktor führen können. Gegebenenfalls
496 müssen weitere Blutgruppenmerkmale und Antikörper bestimmt werden.

497 Unmittelbar vor der Transfusion ist vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten
498 Aufsicht der AB0-Identitätstest (Bedside-Test) direkt beim Empfänger vorzunehmen und das
499 Ergebnis schriftlich zu dokumentieren (vgl. [2][129]).

500 EK werden AB0-gleich transfundiert. In Ausnahmefällen können auch AB0-ungleiche,
501 sogenannte „majorkompatible“ Präparate transfundiert werden (s. Tabelle 1.5.3). Die
502 Ausnahmen sind zu dokumentieren.

503

504 **Tab. 1.5.3:** AB0-kompatible Erythrozytentransfusion

Patient/Blutgruppe	Kompatibles Erythrozytenkonzentrat
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

505

506 Wegen des Mangels an RhD-negativem Blut lässt sich die Übertragung von RhD-positiven
507 Erythrozytenpräparaten an RhD-negative, nicht immunisierte Patienten nicht immer
508 vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die
509 Transfusion lebenswichtig ist und RhD-negative Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht
510 beschafft werden können, z. B. bei Notfall- und Massivtransfusionen, und wenn es sich um
511 nicht gebärfähige Frauen oder um Männer handelt. RhD-negative Erythrozyten können RhD-
512 positiven Empfängern übertragen werden, wenn keine Unverträglichkeit infolge von
513 Antikörpern im Rh-System besteht.

514 Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen ist die
515 Transfusion von RhD-positiven EK, mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen,

516 unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt
517 die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren.

518 Bei einer Transfusion von RhD-positiven Präparaten auf RhD-negative Patienten hat der
519 weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfusion
520 zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu veranlassen. Bei Nachweis
521 entsprechender Antikörper hat eine Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie
522 Eintragung in einen Notfallpass zu erfolgen (vgl. [2][129]).

523 Wird einer RhD-negativen Patientin im gebärfähigen Alter RhD-positives Blut
524 transfundiert, kann nach Rücksprache mit einem transfusionsmedizinischen Institut
525 gegebenenfalls eine Immunisierung gegen das D-Antigen nach einer Transfusion mit RhD-
526 positiven Erythrozyten durch die Gabe von Anti-D Immunglobulin (kumulative Dosis bis zu 20
527 µg/ml Erythrozytenkonzentrat in multiplen Einzeldosen i.v.) verhindert werden.

528 Für Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf bei Sichelzellerkrankung und
529 Thalassämie-Syndromen wird zur Vermeidung einer Alloimmunisierung empfohlen, über ABO
530 und RhD hinaus auch primär mit EK, welche zumindest in den Antigenen C/c, E/e und K
531 kompatibel sind, zu versorgen [129–131].

532 Für die Transfusion nach ABO-inkompatibler hämatopoetischer Stammzelltransplantation
533 sind für die Blutgruppenauswahl spezielle Empfehlungen in Abhängigkeit von der ABO-
534 Blutgruppe des Stammzellspenders/-empfängers und dem „Engraftment“ zu beachten [132].

535 1.5.4 Art der Anwendung

536 Die Einleitung der Transfusion erfolgt nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten durch
537 den zuständigen Arzt (vgl. [2]).

538 Während und nach der Transfusion ist für eine geeignete Überwachung des Patienten zu
539 sorgen. Nach der Transfusion ist das Behältnis mit dem Restblut steril zu verschließen, z. B.
540 durch Abklemmen, und 24 Stunden bei 1° C bis 10° C aufzubewahren (vgl. [2]).

541 Die Transfusion erfolgt in der Regel über periphere Venen, möglichst über einen eigenen
542 venösen Zugang. Hierfür ist ein Transfusionssystem mit Standardfilter zu verwenden (vgl.
543 [2]).

544 Die Transfusionsgeschwindigkeit muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst
545 werden. Eine Hypervolämie ist zu vermeiden. Bei kreislaufstabilen Patienten mit einer
546 hochgradigen Anämie können bei Bedarf bis zu vier EK (entsprechend etwa 1000 ml) in 3 bis
547 4 Stunden übertragen werden. Bei Patienten mit einer Herz- oder Niereninsuffizienz ohne
548 Blutung ist das Transfusionsvolumen pro Zeiteinheit zu begrenzen, um eine kardiale
549 Dekompensation zu vermeiden.

550 Eine Erwärmung gekühlter EK ist in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen sind
551 Massivtransfusionen mit Zufuhr von mehr als 50 ml EK pro Minute, bereits vor der
552 Transfusion unterkühlte Patienten, Patienten mit einer chronischen Kälteagglutinin-
553 krankheit und hochtitrigen Kälteantikörpern, Patienten, die auf den Kältereiz durch gekühltes Blut mit
554 einem Vasospasmus reagieren sowie Transfusionen und Austauschtransfusionen bei
555 Neugeborenen. Zur Bluterwärmung dürfen nur für diesen Zweck zugelassene Geräte
556 eingesetzt werden, deren Funktionsfähigkeit regelmäßig zu überprüfen und zu
557 dokumentieren ist (vgl. [2]).

558 Eröffnete („angestochene“) Blutkomponenten sind innerhalb von 6 Stunden zu
559 transfundieren. Die Entnahme von Blutproben aus verschlossenen Blutbeuteln zu
560 Untersuchungszwecken ist nicht erlaubt.

561 Blutprodukten dürfen vom Anwender keine Medikamente bzw. Infusionslösungen
562 beigefügt werden (vgl. [2]).

563 1.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

564 Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Hinweis:

Bei potenziellen Empfängern eines Knochenmark-/Stammzelltransplantats ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten des Transplantatspenders und Blutsverwandten des Spenders vor der Transplantation unbedingt zu vermeiden.

567 1.6 Unerwünschte Wirkungen

568 s. Kap. 11

569 1.7 Dokumentation

570 Für EK besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14
571 Transfusionsgesetz.

572 Einzelheiten zur Dokumentation und zum Qualitätsmanagement siehe
573 Hämotherapierichtlinie der Bundesärztekammer [2].

574 1.8 Literatur

575 1. Paul-Ehrlich-Institut: Bekanntmachung über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens
576 zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion (vom
577 18. August 2000). Bundesanzeiger 2000(174): 18396.

578 2. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur
579 Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): in der jeweils gültigen Fassung.

580 3. Wiesen AR: Equilibration of Hemoglobin Concentration after Transfusion in Medical
581 Inpatients Not Actively Bleeding. Ann Intern Med 1994; 121(4): 278–80.

582 4. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, et al.: Evolution of adverse changes in
583 stored RBCs. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(43): 17063–8.

584 5. Högman CF, Meryman HT: Storage parameters affecting red blood cell survival and
585 function after transfusion. Transfus Med Rev 1999; 13(4): 275–96.

586 6. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G: Alteration of red cell aggregability and
587 shape during blood storage. Transfusion 1999; 39(3): 277–81.

588 7. Yoshida T, Prudent M, D'alessandro A: Red blood cell storage lesion: causes and
589 potential clinical consequences. Blood Transfus 2019; 17(1): 27–52.

590 8. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al.: Fresh blood and aged stored blood are equally
591 efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans.
592 Anesthesiology 2006; 104(5): 911–20.

593 9. Shah A, Brunskill SJ, Desborough M JR, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ:
594 Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions.
595 Cochrane Database Syst Rev 2018; 12: CD010801.

596 10. Rygård SL, Jonsson AB, Madsen MB, et al.: Effects of shorter versus longer storage
597 time of transfused red blood cells in adult ICU patients: a systematic review with meta-
598 analysis and Trial Sequential Analysis. Intensive Care Med 2018; 44(2): 204–17.

599 11. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al.: Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood
600 Storage on Mortality after Transfusion. N Engl J Med 2016; 375(20): 1937–45.

- 601 12. Cook RJ, Heddle NM, Lee K-A, et al.: Red blood cell storage and in-hospital mortality:
602 a secondary analysis of the INFORM randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;
603 4(11): e544-e552.
- 604 13. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, et al.: Age of transfused blood in critically ill
605 adults. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1410–8.
- 606 14. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, et al.: Effects of red-cell storage duration on
607 patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1419–29.
- 608 15. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al.: Effect of fresh red blood cell transfusions
609 on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial.
610 *JAMA* 2012; 308(14): 1443–51.
- 611 16. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al.: Effect of Transfusion of Red
612 Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in
613 Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(23):
614 2514–23.
- 615 17. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al.: Clinical Practice Guidelines From the AABB:
616 Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016a; 316(19): 2025–35.
- 617 18. Madjdpour, C., Marcucci, C., Tissot, J.D., & Spahn, D.R.: Perioperative blood
618 transfusions. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist* 2005: 67–80.
- 619 19. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot P-G: Transfusion in the cardiac patient. *Crit*
620 *Care Clin* 2004; 20(2): 269–79.
- 621 20. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Lebuffe G: Physiologic transfusion triggers. *Best*
622 *Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21(2): 173–81.
- 623 21. Vallet B, Robin E, Lebuffe G: Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion
624 trigger. *Crit Care* 2010; 14(2): 213.
- 625 22. Zeroual N, Samarani G, Gallais J, et al.: ScvO₂ changes after red-blood-cell
626 transfusion for anaemia in cardiothoracic and vascular ICU patients: an observational study.
627 *Vox Sang* 2018; 113(2): 136–42.
- 628 23. M. Welte KZ: Der individualisierte Transfusionsstrigger. *Anästhesiologie &*
629 *Intensivmedizin* 2018; 59(3): 132–44.
- 630 24. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al.: Patient Blood Management Bundles to
631 Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev* 2017; 31(1): 62–71.
- 632 25. Mueller MM, van Remoortel H, Meybohm P, et al.: Patient Blood Management:
633 Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321(10):
634 983–97.
- 635 26. Deutsche Gesellschaft für Anaesthesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3
636 Leitlinie Präoperative Anämie: Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie. AWMF
637 Registernummer 001-0024. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-
638 024I_S3_Praeoperative-Anaemie_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-024I_S3_Praeoperative-Anaemie_2018-04.pdf) (last accessed on 13 August 2019).
- 639 27. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al.: Transfusion thresholds and other
640 strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*
641 2016b; 10: CD002042.
- 642 28. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al.: Clinical trials evaluating red blood cell
643 transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients
644 with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018; 200: 96–101.
- 645 29. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al.: Critical oxygen delivery in conscious
646 humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000; 92(2): 407–13.

- 647 30. Walsh TS, Saleh E-E-D: Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006; 97(3): 278–
648 91.
- 649 31. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al.: Human cardiovascular and metabolic response
650 to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279(3): 217–21.
- 651 32. Mathru M, Solanki DR, Woodson LC, et al.: Splanchnic oxygen consumption is
652 impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology*
653 2006; 105(1): 37–44.
- 654 33. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al.: Electrocardiographic ST-segment changes
655 during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1004–
656 10.
- 657 34. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al.: Acute severe isovolemic anemia impairs
658 cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1646–52.
- 659 35. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB: Fatigue during acute
660 isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000; 40(4): 457–60.
- 661 36. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, et al.: Oxygen reverses deficits of cognitive function
662 and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia.
663 *Anesthesiology* 2002; 96(4): 871–7.
- 664 37. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D: Transfusion triggers: a systematic
665 review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16(3): 187–99.
- 666 38. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ: Profound hemodilution: what is the
667 critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts
668 in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75(5): 818–21.
- 669 39. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, Macgregor H, Menzoian JO, Khuri SF: Limitations of
670 the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic
671 patients. *Transfusion* 2006; 46(3): 365–71.
- 672 40. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF: Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*
673 2013; 381(9880): 1845–54.
- 674 41. Alexander J, Cifu AS: Transfusion of Red Blood Cells. *JAMA* 2016; 316(19): 2038–9.
- 675 42. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al.: Guidelines on the management of anaemia and
676 red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160(4): 445–64.
- 677 43. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, et al.: Liberal transfusion strategy improves survival
678 in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J*
679 *Anaesth* 2015; 115(4): 511–9.
- 680 44. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.: A multicenter, randomized, controlled
681 clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical
682 Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 409–17.
- 683 45. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al.: Lower versus higher hemoglobin threshold for
684 transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1381–91.
- 685 46. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al.: Transfusion strategies for patients in
686 pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356(16): 1609–19.
- 687 47. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International
688 Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;
689 43(3): 304–77.
- 690 48. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, et al.: Red blood cell transfusion for people
691 undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(4): CD009699.

- 692 49. Mitchell MD, Betesh JS, Ahn J, Hume EL, Mehta S, Umscheid CA: Transfusion
693 Thresholds for Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J*
694 *Arthroplasty* 2017; 32(12): 3815–21.
- 695 50. Müller S, Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Pavel J, Keller-Stanislawski B, Funk MB:
696 Mortality, Morbidity and Related Outcomes Following Perioperative Blood Transfusion in
697 Patients with Major Orthopaedic Surgery: A Systematic Review. *Transfus Med Hemother*
698 2018; 45(5): 355–67.
- 699 51. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al.: Effect of restrictive versus liberal
700 transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac
701 surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i1351.
- 702 52. Gu W-J, Gu X-P, Wu X-D, et al.: Restrictive Versus Liberal Strategy for Red Blood-Cell
703 Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis in Orthopaedic Patients. *J Bone Joint*
704 *Surg Am* 2018; 100(8): 686–95.
- 705 53. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL: Outcomes of restrictive versus liberal
706 transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic
707 review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2017; 4(10): e465-e474.
- 708 54. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al.: Liberal versus restrictive transfusion
709 thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165(6):
710 964-971.e1.
- 711 55. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al.: Conservative versus liberal red cell
712 transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol*
713 2011; 108(8): 1108–11.
- 714 56. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW: Anemia is common in heart failure and is
715 associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset
716 heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 223–5.
- 717 57. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J: Anemia is
718 associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant
719 increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(11):
720 1780–6.
- 721 58. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.: The effect of correction of anaemia in
722 diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal
723 failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003;
724 18(1): 141–6.
- 725 59. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al.: Restrictive versus liberal red blood cell
726 transfusion for cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized
727 controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47(2): 179–85.
- 728 60. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JAC, Murphy GJ: Indications for
729 red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*
730 *Haematol* 2015; 2(12): e543-53.
- 731 61. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, et al.: Transfusion requirements after cardiac
732 surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(14): 1559–67.
- 733 62. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al.: Liberal or restrictive transfusion after cardiac
734 surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 997–1008.
- 735 63. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al.: Restrictive or Liberal Red-Cell
736 Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2133–44.
- 737 64. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al.: Six-Month Outcomes after Restrictive or
738 Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2018; 379(13): 1224–33.

- 739 65. Patel NN, Murphy GJ: Evidence-Based Red Blood Cell Transfusion Practices in
740 Cardiac Surgery. *Transfus Med Rev* 2017; 31(4): 230–5.
- 741 66. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, et al.: Restrictive compared with liberal red cell
742 transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; 40(13): 1081–8.
- 743 67. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al.: Restrictive versus liberal blood transfusion for
744 acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster
745 randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386(9989): 137–44.
- 746 68. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al.: Transfusion strategies for acute upper
747 gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 11–21.
- 748 69. Mak LY, Lau CW, Hui YT, et al.: Joint recommendations on management of anaemia in
749 patients with gastrointestinal bleeding in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2018; 24(4): 416–22.
- 750 70. Odotayo A, Desborough MJR, Trivella M, et al.: Restrictive versus liberal blood
751 transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of
752 randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(5): 354–60.
- 753 71. Ayling OGS, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL: Anemia After
754 Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Poor Outcome and Death. *Stroke*
755 2018; 49(8): 1859–65.
- 756 72. English SW, Chassé M, Turgeon AF, et al.: Anemia prevalence and incidence and red
757 blood cell transfusion practices in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a
758 multicenter cohort study. *Crit Care* 2018; 22(1): 169.
- 759 73. Boutin A, Chassé M, Shemilt M, et al.: Red Blood Cell Transfusion in Patients With
760 Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* 2016;
761 30(1): 15–24.
- 762 74. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al.: Effect of a liberal versus restrictive
763 transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit*
764 *Care* 2006; 5(1): 4–9.
- 765 75. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal J-M, et al.: Effect of erythropoietin and transfusion
766 threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial.
767 *JAMA* 2014; 312(1): 36–47.
- 768 76. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe
769 perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First
770 update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
- 771 77. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of
772 major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23(1): 98.
- 773 78. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie
774 Polytrauma/Schwerverletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019.
775 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
- 776 79. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red
777 blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. *JAMA*
778 2015; 313(5): 471.
- 779 80. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al.: Platelet transfusions improve hemostasis and
780 survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2018; 2(14):
781 1696–704.
- 782 81. Jansen AJG, Essink-Bot M-L, Beckers EAM, Hop WCJ, Schipperus MR, van Rhenen
783 DJ: Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic
784 syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121(2): 270–4.

- 785 82. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL: Higher Hb
786 level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion*
787 2003; 43(12): 1717–22.
- 788 83. Demetri GD: Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current
789 challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl
790 1: 31–7.
- 791 84. Rossi EC: Red cell transfusion therapy in chronic anemia. *Hematol Oncol Clin North*
792 *Am* 1994; 8(6): 1045–52.
- 793 85. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al.: The effect of correction of mild anemia in
794 severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous
795 iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1775–80.
- 796 86. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al.: Red blood cell transfusion in adult palliative
797 care: a systematic review. *Transfusion* 2018; 58(1): 233–41.
- 798 87. Yakymenko D, Frandsen KB, Christensen IJ, et al.: Randomised feasibility study of a
799 more liberal haemoglobin trigger for red blood cell transfusion compared to standard practice
800 in anaemic cancer patients treated with chemotherapy. *Transfus Med* 2018; 28(3): 208–15.
- 801 88. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF: Restrictive
802 versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological
803 malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without
804 haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev* 2017c; 1: CD011305.
- 805 89. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al.: How low should we go: A systematic
806 review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in
807 oncology. *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 1–8.
- 808 90. Tay J, Allan DS, Chatelain E, et al.: Transfusion of Red Cells in Hematopoietic Stem
809 Cell Transplantation (TRIST Study): A Randomized Controlled Trial Evaluating 2 Red Cell
810 Transfusion Thresholds. *Blood* 2016; 128(22): 1032.
- 811 91. Lightdale JR, Randolph AG, Tran CM, et al.: Impact of a conservative red blood cell
812 transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol*
813 *Blood Marrow Transplant* 2012; 18(5): 813–7.
- 814 92. Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, et al.: Excess of veno-occlusive disease in a
815 randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone marrow
816 transplantation: a canadian blood and marrow transplant group trial. *Biol Blood Marrow*
817 *Transplant* 2013; 19(3): 468–73.
- 818 93. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MGJ, Zwaginga J-J: Impact of
819 red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review
820 and meta-analysis. *Br J Haematol* 2017; 178(1): 137–51.
- 821 94. Greenberg, P.L., Stone, R.M., Al-Kali, A., Barta, S.K., Bejar, R., Bennett, J.M.,
822 Carraway, H., De Castro, C.M., Deeg, H.J., DeZern, A.E., Fathi, A.T., Frankfurt, O., Gaensler, K.,
823 Garcia-Manero, G., Griffiths, E.A., Head, D., Horsfall, R., Johnson, R.A., Juckett, M.,
824 Klimek, V.M., Komrokji, R., Kujawski, L.A., Maness, L.J., O'Donnell, M.R., Pollyea, D.A.,
825 Shami, P.J., Stein, B.L., Walker, A.R., Westervelt, P., Zeidan, A., Shead, D.A., & Smith, C.:
826 Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in
827 Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw* 2017(15): 60–87.
- 828 95. Höchsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H: Supportive care
829 in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(2): 168–73.
- 830 96. Gu Y, Estcourt LJ, Doree C, Hopewell S, Vyas P: Comparison of a restrictive versus
831 liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and
832 other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
833 2015; 5(10): S253.

- 834 97. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al.: Diagnosis and treatment of primary
835 myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.
836 *Blood* 2013; 122(17): 2943–64.
- 837 98. Killick SB, Carter C, Culligan D, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of
838 adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014; 164(4): 503–25.
- 839 99. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Hambleton IR, Cho G: Regular long-
840 term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell
841 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016a(5): CD008360.
- 842 100. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Wang WC: Blood transfusion for
843 preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane*
844 *Database Syst Rev* 2017b; 1: CD003146.
- 845 101. Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ: Red blood cell transfusion to treat or prevent
846 complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database*
847 *Syst Rev* 2018; 8: CD012082.
- 848 102. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, Hopewell S: Preoperative blood transfusions for
849 sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b; 4: CD003149.
- 850 103. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, et al.: Prophylactic transfusion for pregnant
851 women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015; 126(21):
852 2424-35; quiz 2437.
- 853 104. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Abboud MR: Interventions for
854 preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst*
855 *Rev* 2017a; 5: CD012389.
- 856 105. Cappellini, M.D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A., & Viprakasit, V.: Guidelines for the
857 Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). Internet 2014 (Ed.3 edition
858 Cyprus: Thalassaemia International Federation).
- 859 106. Cario, H., Kohne, E., & et al.: Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie Stand: 2016.
- 860 107. Vichinsky E, Levine L et al: Standard of Care Guidelines for Thalassemia.
861 <https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf> (last accessed on 13 August
862 2019).
- 863 108. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al.: Erythropoietin or darbepoetin for patients with
864 cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
- 865 109. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al.: Management of cancer-associated anemia with
866 erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*
867 2019; 3(8): 1197–210.
- 868 110. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C: Red blood cell transfusion in warm-type
869 autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 1992; 340(8834-8835): 1515–7.
- 870 111. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al.: Randomized trial of liberal versus restrictive
871 guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1685–91.
- 872 112. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al.: The Premature Infants in Need of
873 Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal
874 (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149(3):
875 301–7.
- 876 113. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF:
877 Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit
878 thresholds for transfusion. *Child Neuropsychology* 2011; 17(4): 347–67.
- 879 114. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al.: Neurodevelopmental outcome of extremely
880 low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for
881 blood transfusion. *Pediatrics* 2009; 123(1): 207–13.

- 882 115. Whyte R, Kirpalani H: Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood
883 transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane
884 Database Syst Rev 2011(11): CD000512.
- 885 116. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S: The safety and
886 efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled
887 trials. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 370–85.
- 888 117. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nøhr SB, Ebbesen F: Impact of blood
889 sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(2): 125–32.
- 890 118. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses,
891 neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
- 892 119. Luban NLC: Neonatal red blood cell transfusions. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2: 184–8.
- 893 120. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS: Guidelines for assessing appropriateness of
894 pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42(11): 1398–413.
- 895 121. Murray NA, Roberts IAG: Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*
896 *Ed* 2004; 89(2): F101-7.
- 897 122. Mills RJ, Davies MW: Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight
898 infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(3): CD005095.
- 899 123. Ohlsson A, Aher SM: Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth
900 weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD004863.
- 901 124. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F: Red blood cell
902 transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5):
903 512–8.
- 904 125. Gast-Bakker DH de, Wilde RBP de, Hazekamp MG, et al.: Safety and effects of two red
905 blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized
906 controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39(11): 2011–9.
- 907 126. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, et al.: Assessment of hemoglobin threshold for
908 packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(2): e89-
909 94.
- 910 127. Deutsche Krebsgesellschaft (Federführung): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei
911 onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. AWMF Registriernummer
912 032/054OL. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf)
913 [05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf) (last accessed on 13 August 2019).
- 914 128. Wilkinson KL, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Gill R, Murphy MF: Red cell
915 transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart
916 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2): CD009752.
- 917 129. Franchini M, Forni GL, Marano G, et al.: Red blood cell alloimmunisation in transfusion-
918 dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfus* 2019; 17(1): 4–15.
- 919 130. Fasano RM, Meyer EK, Branscomb J, White MS, Gibson RW, Eckman JR: Impact of
920 Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in
921 Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2019; 33(1): 12–
922 23.
- 923 131. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al.: Guidelines on red cell transfusion in sickle cell
924 disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol* 2017; 176(2): 192–209.
- 925 132. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B, Weinstock C: Transfusion Support. In:
926 Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds.): *The EBMT handbook: Hematopoietic stem*
927 *cell transplantation and cellular therapies*. [Leiden], [Munich], Cham: EBMT, European
928 Society for Blood and Marrow Transplantation; Fondation José Carreras, Contre la leucémie;
929 Springer Open 2019; 163–169.

VERTRAULICH

1 2 Thrombozytenkonzentrate

2 2.1 Herstellung

3 Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch
4 Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Es stehen zwei Präparate zur
5 Verfügung. Das Pool-TK enthält in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten (von 4
6 bis 6 Spendern) 240 bis 360×10^9 Thrombozyten in 200 bis 350 ml Plasma oder einer
7 Plasmaersatz-Lösung. Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat enthält in der Regel 200 bis
8 400×10^9 Thrombozyten in etwa 200 bis 300 ml Plasma eines Einzelspenders.

9 Qualität

10 Im TK ist eine geringe Menge von Erythrozyten ($< 3 \times 10^9$) vorhanden. Der Gehalt an
11 Restleukozyten liegt unterhalb von 1×10^6 pro TK [1]. TK können zur Reduktion des Risikos
12 der Pathogenübertragung und einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) Verfahren der
13 Pathogenreduktion unterzogen werden bzw. zur Reduktion einer GvHR bestrahlt werden.
14 Die Empfehlungen zur Anwendung ändern sich dadurch nicht.

15 2.2 Wirksame Bestandteile

16 TK enthalten mengenmäßig angereicherte, funktionell intakte Blutplättchen von einem
17 einzelnen oder von mehreren Blutspendern. Die Thrombozyten sind entweder in
18 Spenderplasma oder in einer additiven Lösung suspendiert. Die je nach
19 Herstellungsverfahren vorhandenen Restmengen von Antikoagulanzen, Stabilisator, additiver
20 Lösung sowie Erythrozyten, Plasma und Leukozyten haben selbst keinen therapeutischen
21 Effekt und sind für die klinische Wirkung von TK ohne Bedeutung.

22 2.3 Physiologische Funktion

23 Thrombozyten sind die zellulären Elemente des Hämostasesystems. Durch Adhäsion an
24 subendotheliale Strukturen und durch Aggregation der dadurch aktivierten Thrombozyten
25 deckt der Thrombozytenpfropf unter Einbeziehung des plasmatischen Gerinnungssystems
26 Endotheldefekte ab und führt so zur Blutstillung.

27 Nach Transfusion verteilen sich die übertragenen vitalen Thrombozyten im Blut und in der
28 Milz. Die Wiederfindungsrate (engl.: Recovery) im peripheren Blut liegt deshalb nur bei etwa
29 60 bis 70% . Die Recovery ist bei fehlender Milz entsprechend höher bzw. bei
30 Hypersplenismus niedriger. Eine verringerte Recovery findet man ebenfalls bei erhöhtem
31 Thrombozytenverbrauch (z. B. bei Sepsis, disseminierter intravasaler Gerinnung,
32 Antikörperbildung gegen thrombozytäre Antigene).

33 Frische, nicht aktivierte Thrombozyten eines Blutspenders lassen sich etwa 7 bis 10 Tage
34 nach Transfusion im peripheren Blut von gesunden Personen nachweisen. Diese mittlere
35 Thrombozytenlebenszeit nimmt bei Lagerung der Thrombozyten ab. Sie ist bei allen
36 Patienten mit Thrombozytopenien und/oder gesteigertem Thrombozytenverbrauch, vor allem
37 aber bei Vorliegen von thrombozytenreaktiven Antikörpern, deutlich verkürzt [2].

38 Thrombozyten sind auch relevant für immunologische Abwehrmechanismen und
39 Regulation der Entzündung. Diese Funktionen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es ist
40 wahrscheinlich, dass mögliche unerwünschte Wirkungen der Transfusion von Thrombozyten
41 durch diese Eigenschaften der Thrombozyten mit verursacht werden [3].

42 2.4 Lagerung und Haltbarkeit

43 TK werden in speziellen gasdurchlässigen, sterilen Kunststoffbeuteln bei $+22 \pm 2^\circ \text{C}$
44 aufbewahrt. Werden bei der Herstellung geschlossene Abnahmesysteme verwendet, können

45 TK bei gleichförmiger Bewegung bis zu 4 bis 5 Tagen aufbewahrt werden. Um ein optimales
46 Transfusergebnis zu erzielen, ist eine möglichst kurze Lagerungsdauer anzustreben. Die
47 Angaben des Herstellers auf dem Präparateetikett sind zu beachten. Die Transfusion sollte
48 möglichst schnell nach Eintreffen des TK eingeleitet werden, Zwischenlagerungen bei
49 Temperaturen $< +20^{\circ}\text{C}$ oder $> +24^{\circ}\text{C}$ sind zu vermeiden, da dies die Thrombozyten
50 schädigen kann. Eröffnete Beutelsysteme dürfen nicht gelagert werden [1].

51 2.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung

52 Für die Fragestellung der Thrombozytentransfusion liegen, mit Ausnahme der Transfusion
53 bei hypoproliferativer Thrombozytopenie bei hämato-onkologischen Patienten, bisher nur
54 einzelne prospektive Studien vor. Die hier angegebenen Evidenzgrade und Empfehlungen
55 basieren auf einer Medline Recherche zu diesem Thema seit 1990, einem Review der
56 Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie,
57 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sowie Gesellschaft für Thrombose
58 und Hämostaseforschung [4], sowie einer erneuten Literatursuche (Stand März 2019).

59 Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär
60 bedingten Blutungen eingesetzt. Die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion ist
61 abhängig von Thrombozytenzahl und -funktion, der Blutungssymptomatik (nach WHO: Grad
62 1, kleinere Hämatome, Petechien, Zahnfleischbluten; Grad 2, kleinere Blutungen, die keine
63 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfordern; Grad 3, transfusionsbedürftige
64 Blutungen; Grad 4, organ- oder lebensbedrohliche Blutungen), dem Blutungsrisiko sowie der
65 Grunderkrankung. Prophylaktische Thrombozytentransfusionen sollen das Risiko klinisch
66 bedrohlicher Blutungen verringern.

67 Grundsätzliche Aspekte zur Thrombozytentransfusion und zur Bewertung der Empfehlungen
68 in den folgenden Abschnitten:

69 Die Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion beziehen sich in den meisten Fällen auf
70 absolute Thrombozytenzahlen, ab denen Thrombozyten bei ansonsten intaktem
71 Gerinnungssystem substituiert werden sollten. Neben der Zahl der Thrombozyten ist deren
72 Funktion für eine ausreichende Hämostase wichtig. Darüber hinaus erhöhen Veränderungen
73 des plasmatischen Gerinnungssystems und der Endothelzellen das Risiko für Blutungen. Es
74 gibt keinen Labortest, der prädiktiv die individuelle Blutungssituation des einzelnen Patienten
75 sicher bestimmen kann. In den Empfehlungen wird dem Rechnung getragen durch den
76 Zusatz „oder bei manifesten Blutungen“. Ebenso kann es in Einzelfällen notwendig sein bei
77 gestörter Thrombozytenfunktion oder zusätzlichen Gerinnungsstörungen bei höheren
78 Grenzwerten, als in den Empfehlungen angegeben, Thrombozyten zu transfundierenden.
79 Das Risiko für Blutungen kann durch technische Maßnahmen reduziert werden, wie die
80 Punktion von Gefäßen oder Organen unter Kontrolle bildgebender Verfahren. Neben der
81 Thrombozytentransfusion kann die Gerinnungsfähigkeit des Blutes und die Festigkeit von
82 Blutgerinnseln durch Desmopressin ($0,3\ \mu\text{g}/\text{kg KG}$ intravenös oder als hochdosiertes
83 Nasenspray), oder die Hemmung der Fibrinolyse (Tranexamsäure) verstärkt werden.
84 Indikation und mögliche Risiken dieser Maßnahmen unterscheiden sich je nach
85 Grunderkrankung und Begleiterkrankungen des Patienten. Deren detaillierte Abhandlung
86 würde den Rahmen dieser Leitlinien sprengen. Auf die entsprechenden Empfehlungen zur
87 Behandlung spezifischer Krankheitsbilder (z. B. AWMF Leitlinien) wird verwiesen.

88 Die häufigste Form der erworbenen Thrombozytenfunktionsstörung wird durch Medikamente
89 verursacht. Dies sind vor allem Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure und
90 P_2Y_{12} -Inhibitoren, die den ADP-Rezeptor blockieren (Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor).
91 Auch andere Medikamente können die Thrombozytenfunktion einschränken, wie
92 Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Antikonvulsiva sowie
93 einige asiatische Nahrungsergänzungsmittel. Für die klinische Praxis ist es besonders
94 wichtig zu berücksichtigen, dass das Medikament Ticagrelor nach der letzten Einnahme
95 noch für bis zu 72 Stunden im Blut zirkuliert und transfundierte Thrombozyten in ihrer

96 Funktion hemmen kann (Tabelle 2.5.2.1b). Dies sollte bei der Planung und Risikoabwägung
97 vor allem vor elektiven Eingriffen berücksichtigt werden.

98 Von einigen Autoren wird diskutiert, bei ausgewählten hämato-onkologischen Situationen
99 Thrombozyten nicht mehr prophylaktisch ab einem bestimmten Grenzwert zu
100 transfundierenden, sondern erst wenn klinische Blutungszeichen auftreten [5]. Die Datenlage
101 hierzu ist jedoch noch unzureichend, um endgültige Empfehlungen auszusprechen [6]. Eine
102 therapeutische Transfusionsstrategie (Transfusion von TKn nur bei klinischen
103 Blutungszeichen) erfordert, dass beim Auftreten von Blutungszeichen in kurzer Zeit
104 Thrombozyten für die Transfusion zur Verfügung stehen.

105 2.5.1 Thrombozytentransfusion bei hämatologisch-onkologischen Patienten

106 Unter klinischen Gesichtspunkten können die Patienten in vier Gruppen unterteilt werden:

107 2.5.1.1 Patienten mit chronischer Thrombozytopenie (Gruppe A)

108 Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit dauerhafter Thrombozytopenie (z. B. aplastisches
109 Syndrom, myelodysplastisches Syndrom oder hereditäre Thrombozytopenie).

110 Bei ambulanten Patienten mit aplastischer Anämie ergaben sich keine bedrohlichen
111 Blutungskomplikationen bei folgendem prospektiv festgelegtem Transfusionstrigger:

112 Thrombozytenzahl < 5.000/ μ l und wöchentliche Kontrolle,

113 Thrombozytenzahlen < 10.000/ μ l nach kürzlich zurückliegender Blutung oder Fieber über
114 38° C bzw. Transfusion bei mehr als 10.000/ μ l bei Blutungsereignissen Grad 3 nach WHO
115 oder vor kleineren chirurgischen Eingriffen [7].

116 Der Nutzen der Gabe von Thrombozyten bei höheren Thrombozytenwerten als 5.000/ μ l
117 zur Prophylaxe von Blutungen ist wissenschaftlich nicht belegt.

118

Die Thrombozytentransfusion wird bei hämatologischen und onkologischen Patienten mit chronischer und therapierefraktärer Thrombozytopenie empfohlen bei:	
klinisch manifester Blutung Grad 3 oder Grad 4	1 B
vor chirurgischen Eingriffen	1 C
prophylaktisch bei Thrombozytenzahlen < 5.000/ μ l	2 B

119

120 2.5.1.2 Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz (Gruppe B)

121 Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Thrombozytopenie als Ausdruck einer
122 immunologischen oder nicht-immunologischen thrombozytären Umsatzsteigerung.

123 Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit einer Immunthrombozytopenie nur
124 zur Behandlung von bedrohlichen Blutungen (WHO Grad 4) empfohlen. In diesen Fällen wird
125 bis zur Blutstillung oft eine hohe Dosierung an Thrombozyten benötigt. Auf eine
126 Begleittherapie wie z. B. hoch dosiert Glukokortikoide (2 mg Prednisolon/kg KG) und
127 Immunglobuline (1 g/kg KG/Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) [8] kann nicht
128 verzichtet werden.

129 Bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenischer
130 Purpura oder medikamentös ausgelöster mikroangiopathischer Hämolyse wird auch bei
131 Blutungszeichen die Gabe von Thrombozyten kontrovers diskutiert. Dies gilt auch für
132 Patienten mit Umsatzsteigerungen im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie oder Sepsis.
133 Es liegen hierzu keine prospektiven Studien vor. Die Surviving Sepsis Guidelines von 2016
134 empfehlen die Thrombozytentransfusion ab einem Thrombozytenwert von < 10.000/ μ l oder
135 < 20.000/ μ l bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko als schwache Empfehlung auf der

136 Basis einer sehr niedrigen Evidenz [9]. Für Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion bei
 137 Patienten an der extrakorporalen Membran-Oxygenierung (ECMO) gibt es keine
 138 ausreichenden Daten (Blutungsursache bei ECMO ist eher ein erworbenes von-Willebrand-
 139 Syndrom als die Thrombozytopenie).

140

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz (Gruppe B) empfohlen bei:	
Immunthrombozytopenien im Fall von bedrohlichen Blutungen	2 C
Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom und bei Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und bedrohlicher Blutung nur nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Optionen	2 C
Patienten mit Sepsis und Verbrauchskoagulopathie im Falle bedrohlicher Blutungen	2 C

141

142 2.5.1.3 Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie
 143 (Gruppe C)

144 Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Thrombozytopenie im Rahmen einer Erkrankung
 145 oder einer Therapie ohne Begleitrisiko für Blutungen.

146 Bei Erwachsenen mit krankheits- oder therapiebedingter passagerer Thrombozytopenie
 147 nach Chemotherapie maligner hämatologischer Neoplasien wird ein Trigger von 10.000/µl
 148 Thrombozyten für prophylaktische Plättchentransfusionen empfohlen, wenn keine
 149 blutungsrelevanten Begleitumstände vorliegen. Dies wurde vorwiegend bei Patienten mit
 150 akuter Leukämie untersucht [10–12].

151 Bei Kindern sollten Begleitrisiken (z. B. Bewegungsdrang, Sturzgefahr) bei der
 152 Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion berücksichtigt werden.

153 Bei Patienten mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation liegen mehrere
 154 randomisierte Studien zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion vor. Blutungen sind bei
 155 diesen Patienten häufig auf zusätzliche Komplikationen zurückzuführen (z. B. Mukositis). Bei
 156 Patienten ohne akute Blutungszeichen wird ein Transfusionstrigger von 10.000/µl
 157 Thrombozyten empfohlen [13, 14], insbesondere bei Patienten mit akuter Leukämie [15]. Bei
 158 stabilen Patienten nach autologer Stammzelltransplantation kann auch ein therapeutisches
 159 Transfusionsregime erwogen werden, wenn im Fall von Blutungen in kurzer Zeit TK zur
 160 Verfügung stehen [12].

161 Bei Patienten mit soliden Malignomen und Thrombozytopenie nach Strahlen- oder
 162 Chemotherapie werden die Transfusionstrigger wie bei hämatologisch-onkologischen
 163 Patienten übernommen. Es fehlen hierzu prospektive Studien. Liegen manifeste
 164 Blutungskomplikationen vor (z. B. bei nekrotisierenden soliden Primärtumoren), sind u. U.
 165 höhere Plättchenzahlen notwendig (> 50.000/µl).

166

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung (Gruppe C) empfohlen bei:	
Erwachsenen mit akuter Leukämie, prophylaktisch ab einem Thrombozytenwert von ≤ 10.000/µl oder bei manifesten Blutungen	1 A
Kindern mit akuter Leukämie, bei denen kein erhöhtes Verletzungsrisiko vorliegt, prophylaktisch ab einem Thrombozytenwert von ≤ 10.000/µl oder bei manifesten Blutungen	1 C

Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation ohne Komplikationen, wie schwere Graft-versus-Host-Reaktion oder Mukositis, Zystitis ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10.000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen	1 C
Patienten mit soliden Malignomen ohne zusätzliches Blutungsrisiko bei einem Thrombozytenwert $\leq 10.000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen	1 C

167

168 2.5.1.4 Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen
169 Blutungsrisiken (Gruppe D)

170 Zu dieser Gruppe gehören Patienten der Gruppe C mit zusätzlichem Blutungsrisiko. Bei
171 hämatologischen Krankheiten, aber auch bei Patienten mit soliden Tumoren und
172 Chemotherapie-assoziiertes Thrombozytopenie haben sich bestimmte Risikofaktoren für das
173 Auftreten schwerer Blutungskomplikationen herauskristallisiert (Tabelle 2.5.1.4).

174

175 Tab. 2.5.1.4: Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen bei
176 Thrombozytopenie

- Infektionen
- Komplikationen (GvHD)
- klinische Zeichen der Hämorrhagie (z. B. petechiale Blutungen)
- Fieber über 38°C
- Leukozytose
- plasmatische (pro-hämorrhagische) Gerinnungsstörung
- steiler Thrombozytenzahlabfall
- vorbestehende Nekrosebereiche

177

178 Bei thrombozytopenischen Malignompatienten mit einem oder mehreren dieser
179 Risikofaktoren wird in der Regel die prophylaktische Gabe von Plättchenkonzentraten bei
180 Thrombozytenzahlen $\leq 20.000/\mu\text{l}$ empfohlen.

181

Die Thrombozytentransfusion wird bei hämatologisch-onkologischen und onkologischen Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken (Gruppe D) empfohlen bei:

zusätzlichen Risikofaktoren (Tabelle 2.5.1.4) bei einem Thrombozytenwert von $< 20.000/\mu\text{l}$	2 C
manifesten Blutungen	1 C

182

183 2.5.2 Thrombozytentransfusion bei Prozeduren/Eingriffen

184 2.5.2.1 Invasive diagnostische Eingriffe

185 Der kritische Thrombozytenwert bei invasiven diagnostischen Verfahren ist abhängig vom
186 individuellen Blutungsrisiko des Patienten, dem Ausmaß der Traumatisierung und dem
187 Gefährdungspotenzial, das mit einer möglichen Blutung verbunden ist (Tabelle 2.5.1.4. und
188 Tabelle 2.5.2.1). Nach allgemeiner klinischer Erfahrung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko
189 bei einer Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ und normaler Thrombozytenfunktion [16, 17]. Die
190 Erhebung einer gezielten Blutungsanamnese ist unentbehrlich.

191 Bei einer Thrombozytopathie bestimmt der Schweregrad der Thrombozytopathie den
 192 Transfusionstrigger. Ein typisches Beispiel für eine isolierte Thrombozytopathie stellen
 193 Patienten dar, die nach Stent-Implantation mit einer Kombination aus Acetylsalicylsäure
 194 (ASS) und einem P₂Y₁₂ Inhibitor behandelt werden. Kann bei diesen Patienten ein
 195 Abklingen der thrombozytenfunktionshemmenden Medikamentenwirkung nicht abgewartet
 196 werden, muss das individuelle Risiko einer In-Stent-Thrombose gegen das Risiko einer
 197 Blutung abgewogen werden. Das therapeutische Vorgehen bei diesen Patienten sollte
 198 interdisziplinär (z. B. chirurgisch, kardiologisch, hämostaseologisch) abgestimmt werden.
 199 Wenn ein operativer Eingriff das Absetzen der Kombinationstherapie mit
 200 thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten erfordert, soll, wenn möglich, zumindest
 201 die Behandlung mit ASS fortgeführt werden [18]. Gegebenenfalls kann eine notfallmäßige
 202 Normalisierung der Thrombozytenfunktion bzw. der Hämostase durch
 203 Thrombozytentransfusion erreicht werden [19] (CAVE zirkulierende aktive Metabolite, Tab.
 204 2.5.2.1b) [20]). Es liegen auch Berichte über die Effektivität von Desmopressin und
 205 Antifibrinolytika vor [21–24].

206

207 Tab. 2.5.2.1a: Auswahl von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion bzw. Hämostase
 208 beeinflussen können

1. Hemmung der Thrombozytenfunktion <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Ticagrelor, Fibrinogenrezeptor-Antagonisten, bestimmte nicht-steroidale Antirheumatika) • Antibiotika (z. B. Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporine, Amphotericin B) • künstliche Kolloide (Dextrane, hochmolekulare Hydroxyethylstärke) • Heparine und Heparinoide • Thrombolytika (vor allem Streptokinase) • Trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Valproinsäure, Serotonin-Aufnahmehemmer • Lipidsenker (z. B. Clofibrat) • Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten
2. Verbesserung der Hämostasefunktion <ul style="list-style-type: none"> • Antifibrinolytika (z. B. Tranexamsäure, Aminomethylbenzoesäure) • Desmopressinacetat

209

210 Tabelle 2.5.2.1b Pharmakologie der Thrombozytenfunktionshemmer (adaptiert nach [25])

211

Name	Wirkmechanismus	Zeit bis zum höchsten Spiegel	Halbwertszeit
Acetylsalicylsäure	Irreversible Inhibition von COX-1 (und COX-2)	30-40 min	15-30 min
Clopidogrel	Irreversible Inhibition des P ₂ Y ₁₂ ADP-Rezeptors	1 h für die Medikamentenspiegel	Aktive Metaboliten sind max. 8 h im Blut
Prasugrel	Irreversible Inhibition des P ₂ Y ₁₂ ADP-Rezeptors	30 min	7 h

Name	Wirkmechanismus	Zeit bis zum höchsten Spiegel	Halbwertszeit
Ticagrelor	Reversible Inhibition des P ₂ Y ₁₂ ADP-Rezeptors	1,5 h	(7 h) Auf Grund der hohen Wirkspiegel hemmt Ticagrelor für 48-72h nach letzter Einnahme die transfundierten Thrombozyten
Cangrelor	Reversible Inhibition des P ₂ Y ₁₂ ADP-Rezeptors	Sofort bei intravenöser Gabe	2-5 min

212 COX=Cyclooxygenase

213 2.5.2.2 Lumbalpunktion

214 Eine Lumbalpunktion ist mit einem geringen Blutungsrisiko verbunden [26]. Wegen der
215 schwerwiegenden Folgen einer möglichen Blutung im Bereich des Rückenmarks wird von
216 der Mehrzahl der Experten ein Thrombozytenwert von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ für eine elektive
217 Lumbalpunktion empfohlen [16]. Bei einer dringlichen oder notfallmäßigen Diagnostik gilt ein
218 Thrombozytenwert von $20.000/\mu\text{l}$ als ausreichend, sofern keine Blutungszeichen bestehen
219 [16]. Randomisierte Studien zur Bestimmung der notwendigen Thrombozytenzahl vor
220 Lumbalpunktion liegen nicht vor [27].

221 Bei Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen eine Lumbalpunktion zur
222 Diagnosesicherung unbedingt erforderlich ist (z. B. bei Verdacht auf Meningokokkensepsis),
223 kann die Lumbalpunktion unabhängig von der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Bei
224 Thrombozytenzahlen $< 10.000/\mu\text{l}$ sollten Thrombozyten transfundiert werden.

225 Unter Behandlung mit kombinierten Thrombozytenfunktionshemmern (P₂Y₁₂ Inhibitor und
226 ASS) wird eine prophylaktische Thrombozytengabe empfohlen (Cave Ticagrelor). Bei der
227 Mono-Therapie mit ASS 100 mg ist die Lumbalpunktion auch ohne Thrombozytentransfusion
228 möglich, das Blutungsrisiko ist gering.

229

Die Thrombozytentransfusion wird vor Lumbalpunktion empfohlen:	
vor elektiver Lumbalpunktion bei Thrombozytenzahlen von $< 50.000/\mu\text{l}$. Bei dringlicher Indikation sollte die Lumbalpunktion bei Thrombozytenwerten $> 10.000/\mu\text{l}$ jedoch nicht verzögert werden	1 C
prophylaktisch bei Patienten, die mit kombinierten Thrombozytenfunktionshemmern (P ₂ Y ₁₂ Inhibitor und ASS) behandelt sind, bereits bei Thrombozytenwerten $< 100.000/\mu\text{l}$ (CAVE Ticagrelor)	2 C

230

231 2.5.2.3 Leberpunktion

232 Die transjuguläre Leberpunktion kann auch bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie
233 und/oder anderen Gerinnungsstörungen ohne Thrombozytentransfusion sicher durchgeführt
234 werden. Bei Wahl dieses Biopsieverfahrens ist eine präinvasive Thrombozytengabe bei
235 Thrombozytenwerten $< 10.000/\mu\text{l}$ indiziert [28].

236 Kann eine transkutane Leberbiopsie bei blutungsgefährdeten Patienten nicht vermieden
237 werden, wird ein Thrombozytenwert von $> 50.000/\mu\text{l}$ empfohlen [28].

238

Die Thrombozytentransfusion sollte vor transjugulärer Leberpunktion bei einer Thrombozytenzahl von < 10.000/ μ l erfolgen.	1 C
--	-----

239

240 2.5.2.4 Gelenkpunktion

241 Bei Gelenkpunktionen sollten Thrombozytenzahl und -funktion beachtet werden. Studien zur
242 Festlegung eines sicheren Thrombozytenwertes vor einer Punktion liegen nicht vor. Liegt
243 keine Blutungsneigung und keine Thrombozytenfunktionsstörung vor, wird eine
244 Thrombozytenzahl von > 20.000/ μ l empfohlen.

245

Die Thrombozytentransfusion könnte vor Gelenkpunktion bei einer Thrombozytenzahl von < 20.000/ μ l erfolgen.	2 C
--	-----

246

247 2.5.2.5 Zahnärztliche Behandlung

248 Bei zahnärztlichen Eingriffen mit Blutungsrisiko sollten Thrombozytenzahl und -funktion
249 beachtet werden. Studien zur Festlegung eines sicheren Thrombozytenwertes vor einer
250 Behandlung liegen nicht vor. Liegt keine Blutungsneigung und keine
251 Thrombozytenfunktionsstörung vor, wird eine Thrombozytenzahl von > 20.000/ μ l und bei
252 großen Operationen eine Thrombozytenzahl von > 50.000/ μ l empfohlen [29, 30]

253 Bei den meisten zahnärztlichen Eingriffen mit Blutungsrisiko ist die lokale Gabe von
254 Tranexamsäure (2 Ampullen auf 1 Glas Wasser, damit alle 30 Minuten Mundspülungen
255 durchführen) mit oder ohne Wundbehandlung mit einem Fibrinkleber ausreichend. Bei
256 Thrombozytenfunktionsstörungen und von-Willebrand-Erkrankung ist die Gabe von
257 Desmopressin angezeigt [31].

258

Die Thrombozytentransfusion könnte vor zahnärztlichen Eingriffen bei Blutungsneigung und einer Thrombozytenzahl von < 20.000/ μ l erfolgen.	2 C
---	-----

259

260 2.5.2.6 Gastrointestinale Endoskopie

261 Die gastrointestinale Endoskopie kann bei Patienten mit schweren Thrombozytopenien auch
262 ohne Thrombozytentransfusion durchgeführt werden [16]. Eine Thrombozytensubstitution ist
263 nur erforderlich, wenn eine Biopsie geplant ist, bei Thrombozytenwerten von < 20.000/ μ l. Die
264 Thrombozytengabe sollte dann unmittelbar vor der Untersuchung erfolgen. Besteht eine
265 kombinierte Gerinnungsstörung, ist neben der Thrombozytengabe eine Behandlung der
266 plasmatischen Gerinnungsstörung erforderlich. Bei Vorbehandlung mit
267 Thrombozytenfunktionshemmern sollten P₂Y₁₂ Inhibitoren vor dem Eingriff abgesetzt
268 werden nach Abwägung der Notwendigkeit der Intervention gegen das kardiale Risiko [32].
269 Eine Thrombozytengabe ist erst bei Auftreten von Blutungen angezeigt.

270

Die Thrombozytentransfusion sollte bei gastrointestinaler Endoskopie mit geplanter Biopsie bei Thrombozytenzahlen < 20.000/ μ l erfolgen.	1 C
---	-----

271

272 2.5.2.7 Bronchoskopie einschließlich transbronchialer Biopsie

273 Die Bronchoskopie kann auch bei thrombozytopenischen Patienten ohne
274 Thrombozytensubstitution durchgeführt werden [33]. Eine Indikation zur Thrombozytengabe
275 besteht vor einer Bronchoskopie bei Werten < 20.000/µl und vor einer transbronchialen
276 Biopsie bei Thrombozytenzahlen < 50.000/µl [34, 35].

277 Bei einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wird ein rechtzeitiges
278 Absetzen dieser Medikamente empfohlen (mindestens drei Halbwertszeiten), wenn eine
279 Biopsie geplant ist. Im Notfall und bei bestehender Blutungsneigung ist eine prophylaktische
280 Thrombozytengabe indiziert.

281

Die Thrombozytentransfusion wird empfohlen bei:	
Bronchoskopie und Thrombozytengrenzwert < 20.000/µl	1 C
transbronchialer Biopsie und Thrombozytenwert < 50.000/µl	1 C

282

283 2.5.2.8 Angiographie einschließlich Koronarangiographie

284 Zur Vermeidung von Blutungen im Bereich der Punktionsstellen wird vor Durchführung einer
285 Angiographie eine Thrombozytenzahl von mindestens 20.000/µl gefordert. Bei einer
286 geringeren Thrombozytenzahl wird eine Thrombozytengabe empfohlen, sofern die
287 Angiographie zur Lokalisation einer Blutungsquelle oder zur elektiven Gefäßdiagnostik
288 durchgeführt wird. Ist die Indikation zur Angiographie ein akuter arterieller Verschluss, kann
289 die Thrombozytengabe eine zusätzliche thrombotische Gefährdung des Patienten darstellen.
290 In diesen Fällen wird postinterventionell nur bei verstärkten Blutungen eine
291 Thrombozytengabe empfohlen [36].

292

Die Thrombozytentransfusion könnte vor Angiographie, einschließlich Koronarangiographie, bei einer Thrombozytenzahl von ≤ 20.000/µl erfolgen, sofern die Angiographie nicht zur Diagnostik eines akuten arteriellen thrombotischen Ereignisses durchgeführt wird.	2 C
---	-----

293

294 Vor Angiographie mit koronarer Intervention könnten Thrombozyten bei Werten < 30.000/µl
295 transfundiert werden. Falls eine Punktion unter Ticagrelor-Medikation erfolgt/erfolgen muss,
296 ist zu berücksichtigen, dass bei Blutungskomplikationen keine ausreichende Hämostase
297 durch die Transfusion von Thrombozyten erreicht werden kann.

298 2.5.2.9 Beckenkammbiopsie

299 Eine Beckenkammbiopsie zur zytologischen Diagnostik erfordert keine prophylaktische
300 Thrombozytentransfusion, wenn nicht besondere anatomische Blutungsrisiken vorliegen [35,
301 37].

302 2.5.2.10 Zentraler Venenkatheter

303 Zentralvenenkatheter können auch ohne Thrombozytensubstitution bei Patienten ohne
304 Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen von mehr als 10.000/µl angelegt werden,
305 insbesondere wenn die Katheteranlage unter Ultraschallkontrolle erfolgt. Bei klinischer
306 Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen < 20.000/µl ist eine prophylaktische
307 Thrombozytentransfusion angezeigt [37, 38].

308

Die prophylaktische Thrombozytentransfusion zur Anlage eines zentralen Venenkatheters könnte bei Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen < 20.000/µl erfolgen.	2 C
---	-----

309

310 2.5.2.11 Operative Eingriffe

311 Bei normaler Thrombozytenfunktion und Thrombozytenwerten > 50.000/µl ist nicht mit einer
312 erhöhten Blutungsneigung zu rechnen und eine präoperative Thrombozytengabe ist nicht
313 erforderlich [37].

314 Operative Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko, zu denen die Mehrzahl der
315 peripheren Eingriffe zählt, bei denen durch Kompression eine Blutstillung erreicht werden
316 kann, können auch bei Thrombozytenzahlen zwischen 20.000 und 50.000/µl durchgeführt
317 werden. Wenn bereits präoperativ eine Blutungsneigung und/oder eine Thrombozytenzahl
318 von < 20.000/µl vorliegt, ist die präoperative Thrombozytengabe indiziert.

319 Bei größeren operativen Eingriffen wird eine präoperative Thrombozytengabe zum Teil bei
320 Unterschreiten eines Grenzwertes von 50.000/µl empfohlen, insbesondere, wenn zusätzlich
321 eine Thrombozytenfunktionsstörung vorliegt. Bei Werten zwischen 50.000 und 100.000/µl
322 sollten die Thrombozytenzahlen intra- und postoperativ jedoch engmaschig kontrolliert
323 werden.

324 Bei Eingriffen mit einem besonders hohen Blutungsrisiko (z. B. neurochirurgischen
325 Eingriffen) wird ein präoperativer Wert über 70.000 bis 100.000/µl empfohlen.

326 Bei kardiochirurgischen Eingriffen und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist eine
327 präoperative Thrombozytengabe in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen bilden Patienten
328 mit Thrombozytopenie < 20.000/µl und Patienten unter gleichzeitiger Gabe von
329 thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten. Nach Beendigung des kardiopulmonalen
330 Bypasses ist die Thrombozytengabe indiziert, sofern die Thrombozytenzahl unter 20.000/µl
331 liegt. Bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen kann eine Substitution bereits bei
332 Werten < 50.000/µl erforderlich sein. Bei Patienten mit mikrovaskulären Blutungen werden
333 postoperativ Thrombozytengaben bis zum Erreichen der Blutstillung empfohlen. Es werden
334 dann Thrombozytenzahlen von 50.000/µl bis 100.000/µl angestrebt.

335 Bei erworbenen Plättchenfunktionsstörungen (z. B. infolge einer Urämie, nach
336 kardiopulmonalem Bypass, unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern) sind
337 prophylaktische Thrombozytengaben in der Regel nicht angezeigt. Die
338 Transfusionsindikation kann in diesen Fällen nicht von der Thrombozytenzahl abgeleitet
339 werden, sondern klinisch anhand der Blutungsneigung. Eine Begleittherapie mit
340 Antifibrinolytika oder Desmopressin kann im Einzelfall indiziert sein.
341 Thrombozytenfunktionshemmende Medikamente (Tabelle 2.5.2.1) sollten wenn möglich
342 abgesetzt werden. Die Antikoagulation dieser Patienten sollte sorgfältig überwacht werden.

343 Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden, haben ein
344 erhöhtes Blutungsrisiko [36]. Eine präoperative Thrombozytengabe wird bei diesen Patienten
345 für Eingriffe mit einem besonders hohen Blutungsrisiko empfohlen (z. B. neurochirurgische
346 Eingriffe und Operationen am hinteren Augenabschnitt). CAVE Ticagrelor.

347 2.5.2.12 Rückenmarksnahe Regionalanästhesien

348 Zur Durchführung einer Epiduralanästhesie wird ein Thrombozytengrenzwert von
349 > 80.000/µl empfohlen. Bei Unterschreiten dieses Wertes werden alternative
350 Narkoseverfahren empfohlen. Für die Spinalanästhesie gilt ein Grenzwert von 50.000/µl [39,
351 40]. Die Kombinationstherapie mit thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten wird im
352 Allgemeinen als Kontraindikation für die Durchführung regional anästhesiologischer
353 Blockaden in den nationalen Empfehlungen der Fachgesellschaften für Anästhesie
354 angeführt. Gegebenenfalls wird eine prophylaktische Thrombozytentransfusion empfohlen.

355 Abgeleitet von den Erfahrungen der Blutungsprophylaxe bei Patienten mit ausgeprägter
 356 Thrombozytopenie oder angeborener Thrombozytopathie sollte die Gabe von $4 \text{ bis } 5 \times 10^{11}$
 357 Thrombozyten (zwei TK) ausreichend sein, um eine adäquate Hämostase zu erreichen. In
 358 diesen Fällen wird eine engmaschige Kontrolle der Thrombozytenzahl empfohlen.

359

Die Thrombozytentransfusion wird bei chirurgischen Eingriffen empfohlen:	
prophylaktisch vor kleineren operativen Eingriffen bei vorbestehender thrombozytärer Blutungssymptomatik oder bei Thrombozytenzahlen $< 20.000/\mu\text{l}$	2 C
prophylaktisch bei größeren operativen Eingriffen und Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen $< 50.000/\mu\text{l}$	2 C
prophylaktisch bei operativen Eingriffen mit einem sehr hohen Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen von $< 70.000/\mu\text{l}$ bis $100.000/\mu\text{l}$	1 C
in der Kardiochirurgie bei verstärkten postoperativen Blutungen oder bei Unterschreiten einer Thrombozytenzahl von $20.000/\mu\text{l}$	2 C
prophylaktisch vor Durchführung einer Epiduralanästhesie bei einem Thrombozytengrenzwert $< 80.000/\mu\text{l}$	1 C
prophylaktisch vor Durchführung einer Spinalanästhesie bei einem Grenzwert von $50.000/\mu\text{l}$	1 C

360

361 2.5.3 Leberinsuffizienz

362 Das akute Leberversagen geht meist mit der schnellen Entwicklung einer schweren
 363 Thrombozytopenie einher. Eine Thrombozytengabe wird bei einer Thrombozytenzahl
 364 $< 20.000/\mu\text{l}$ oder beim Auftreten von ausgeprägten petechialen Blutungen empfohlen.

365 Bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz ist mit Ausnahme der Vorbereitung von
 366 diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen eine prophylaktische Thrombozytengabe bei
 367 Werten > 10.000 Thrombozyten/ μl nicht erforderlich. Es gelten hier auch die Empfehlungen
 368 zur gastrointestinalen Endoskopie.

369

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit Leberinsuffizienz empfohlen:	
bei akutem Leberversagen bei Thrombozytenwerten von $< 20.000/\mu\text{l}$ oder beim Auftreten von ausgeprägten petechialen Blutungen	1 C
bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz beim Auftreten von Blutungskomplikationen oder prophylaktisch zur Vorbereitung von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen bei Thrombozytenwerten $< 20.000/\mu\text{l}$	2 B

370

371 2.5.4 Thrombozytentransfusion zur Behandlung einer akuten Blutung

372 Im Fall von akuten Blutungen stellen die Thrombozytenzahl und -funktion, das Ausmaß des
 373 Blutverlustes sowie die Bedrohlichkeit der Blutung die wichtigsten Transfusionstrigger dar.
 374 Besteht aufgrund eines massiven Blutverlustes oder der Lokalisation der Blutung eine akute
 375 Gefährdung des Patienten, wird die Substitution von Thrombozyten bei Unterschreiten eines
 376 Wertes von $100.000/\mu\text{l}$ empfohlen. Bei Patienten mit erwarteter Massivtransfusion sollte die
 377 Gabe von TK frühzeitig beginnen (pro sechs EK ein TK [41, 42]).

378 Bei nicht-transfusionsbedürftigen Blutungen (WHO Grad 1–2: Petechien, Ekchymosen,
 379 okkulte Blutungen, vaginale Schmierblutungen, Epistaxis, Mikrohämaturie) besteht in der
 380 Regel keine Indikation zur Thrombozytentransfusion.

381 Bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter thrombozytenfunktionshemmenden
 382 Medikamenten (ohne neurochirurgische Druck-Entlastungsoperation) war das Risiko für Tod
 383 oder Abhängigkeit von einer Pflege höher bei den Patienten, die eine
 384 Thrombozytentransfusion erhalten haben, als bei den Patienten, die keine
 385 Thrombozytentransfusion erhalten haben [43].

386

Die Thrombozytentransfusion wird bei akuten Blutungen empfohlen bei:	
massiven und bedrohlichen Blutungen mit erwarteter Massivtransfusion sollte frühzeitig mit der Thrombozytentransfusion begonnen werden (pro 6 EK 1 TK)I	1B
transfusionsbedürftigen Blutungen bei < 100.000 Thrombozyten/µl	2 C

387

388 2.6 Therapiekontrolle

389 Bei einer akuten Blutung ist das Sistieren der Blutung die wichtigste Therapiekontrolle.

390 Die Beurteilung des Thrombozytenanstiegs (Inkrement) oder das korrigierte Inkrement
 391 (siehe 2.8.3) sind bei der Bewertung der prophylaktischen Thrombozytengabe sinnvoll zur
 392 Therapiekontrolle.

393 2.7 Auswahl des Thrombozytenkonzentrates

394 Die Indikation für bestrahlte TK, für CMV-Antikörper negative TK und für Parvovirus B19
 395 getestete TK sind in Kapitel 11, Unerwünschte Wirkungen, zusammengefasst.

396 2.7.1 Apherese-TK und Pool-TK

397 Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit liegen keine prospektiv-randomisierten Studien zu
 398 einer gleichwertigen oder unterschiedlichen therapeutischen Wirksamkeit von Apherese-TK
 399 und Pool-TK vor [44]. Internationale Leitlinien machen bei nicht-immunisierten Patienten
 400 keinen Unterschied in der Anwendung zwischen Apherese- und Pool-TK [37, 45].

401 Bei immunisierten Patienten müssen die entsprechenden HLA-Antigene und humanen
 402 Plättchen-Antigene (HPA) berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 2.8).

403 Vor Stammzell-/Knochenmarkstransplantation muss die Gabe von Thrombozyten des
 404 Spenders oder anderer Blutsverwandter unbedingt vermieden werden.

405

Bei der Auswahl des Thrombozytenkonzentrates zur Transfusion wird empfohlen:	
bei immunisierten Patienten das HLA- bzw. das HPA-Antigenmuster zu berücksichtigen	1 C
vor allogener Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation die Gabe von Thrombozytenkonzentraten des Transplantatspenders oder von Blutsverwandten des Spenders unbedingt zu vermeiden	1 C

406

407 2.7.2 AB0-Blutgruppen und Rh(D)-Kompatibilität

408 Außer den plättchenspezifischen Antigenen (HPA) und den HLA-Merkmalen der Klasse 1
 409 tragen Blutplättchen AB0-Blutgruppen-Merkmale. Es ist ungeklärt, ob AB0-ungleiche
 410 Thrombozytentransfusionen eine klinisch relevante Immunmodulation verursachen [46–48].
 411 In einzelnen Fällen, insbesondere bei Kindern, können akute hämolytische
 412 Transfusionsreaktionen durch die Isoagglutinine (anti-A und anti-B) im Plasma des Spenders
 413 auftreten [49]. Möglicherweise werden AB0-inkompatible Blutplättchen schneller als AB0-

414 idente abgebaut [50]. Deshalb sollte die Blutgruppe bei der Auswahl der TK wenn möglich
415 berücksichtigt werden.

416 Ferner enthalten TK geringe Erythrozytenmengen. Daher sollte bei der Auswahl von TK
417 auch der Rhesus-Faktor D berücksichtigt werden, vor allem bei Mädchen und gebärfähigen
418 Frauen. Ist die Transfusion von Rh(D)-positiven TK bei gebärfähigen Frauen nicht
419 vermeidbar, ist eine Prophylaxe mit 150–300 µg Anti-D-Immunglobulinen als i.v.- oder s.c.-
420 Applikation indiziert, sofern die TK nicht mit einem Verfahren hergestellt werden, bei dem die
421 Erythrozytenkontamination sehr niedrig ist [49]. Das Risiko der Immunisierung ist bei Pool-
422 TK höher als bei Apherese-TK [51]. Bei TK, die mit einem Verfahren hergestellt werden, bei
423 dem die Erythrozytenkontamination sehr niedrig ist, kann auf die Anti-D Gabe verzichtet
424 werden. Dies trifft für die meisten Apherese-Verfahren zu.

425

Bei der Auswahl des Thrombozytenkonzentrates zur Transfusion wird empfohlen:	
AB0-identische TK vorzuziehen	1 C
bei Patienten mit HLA- oder HPA-Antikörpern primär nach HLA-/HPA-Kompatibilität und erst in zweiter Linie nach der AB0-Blutgruppe auszuwählen	1 C
für Rh(D)-negative Patienten Thrombozyten von Rh(D)-negativen Spendern vorzuziehen	1 C
sofern Rh(D)-positive Thrombozyten bei gebärfähigen Rh(D)-negativen Patientinnen transfundiert werden, zusätzlich eine Anti-D-Prophylaxe (150–300 µg i.v.) zu geben, sofern die Thrombozytenkonzentrate nicht mit einem Verfahren hergestellt werden bei dem die Erythrozytenkontamination sehr niedrig ist	1 C

426

427 2.8 Management des refraktären Patienten

428 2.8.1 Definition

429 Die Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen ist gekennzeichnet durch einen
430 fehlenden Anstieg der Thrombozytenwerte trotz wiederholter Transfusionen AB0-
431 kompatibler, frischer (< als 3 Tage) TK [52]. Die Ursache einer Refraktärität ist nicht immer
432 klar. Nicht-immunologische Ursachen (z. B. peripherer Verbrauch bei diffus blutenden oder
433 septischen Patienten) sind häufiger als immunologische Ursachen (HLA- und HPA-
434 Antikörper).

435 Die Indikation zur Thrombozytentransfusion sollte bei diesen Patienten nicht von der
436 Thrombozytenzahl, sondern von Blutungszeichen und zusätzlichen Blutungsrisiken (z. B.
437 invasive Eingriffe) abhängig gemacht werden. Bei Blutungen kann oft durch eine höhere
438 Dosis an Thrombozyten (z. B. zwei frische AB0-gleiche TK) eine Blutstillung erreicht werden.

439 2.8.2 Serologische Diagnostik bei refraktären Patienten

440 Bei Verdacht auf einen immunologisch bedingten Refraktärzustand nach
441 Thrombozytentransfusionen sollte eine Suche nach thrombozytenreaktiven Antikörpern
442 eingeleitet werden. Antikörper gegen HLA-Klasse-I-Antigene sind die häufigste Ursache für
443 einen immunologisch induzierten Refraktärzustand [53]. Der Nachweis erfolgt mit
444 Komplement unabhängigen Testsystemen, z. B. Enzymimmuntests mit immobilisierten HLA-
445 Antigenen oder Thrombozyten [54]. Der lymphozytotoxische Test kann falsch positive
446 Resultate geben (z. B. bei Patienten mit autoreaktiven zytotoxischen Antikörpern oder durch
447 vorherige Gabe therapeutischer Antikörper (Anti-CD3, ATG) oder falsch negative Resultate
448 bei nicht-komplementaktivierenden HLA-Antikörpern.

449 HLA-Klasse-I-spezifische Antikörper sind in 15–30 % mit zusätzlichen HPA-Antikörpern
450 assoziiert [55]. Eine serologische Verträglichkeitsprobe kann bei Thrombozytentransfusionen

451 wie bei Erythrozytentransfusionen durchgeführt werden. Hierbei werden die Thrombozyten
 452 gegen das Empfängerserum getestet. Bei Patienten mit nachgewiesenen
 453 thrombozytenreaktiven Antikörpern erzielt man mit Crossmatch-negativen TK ein höheres
 454 Thrombozyteninkrement als bei positivem Crossmatch [56, 57].

455

Für das Management des refraktären Patienten wird empfohlen, bei:	
Verdacht auf einen immunologisch bedingten Refraktärzustand nach HLA-Klasse-I-spezifischen Antikörpern im Serum des Patienten zu suchen	1 C
der Untersuchung auf HLA-Klasse-I-Antikörper einen glykoproteinspezifischen Test und nicht ausschließlich lymphozytotoxischen Test zu verwenden	2 C
Nachweis von HLA-Antikörpern und ineffektiver HLA-kompatibler Thrombozytentransfusion zusätzlich nach plättchenspezifischen Alloantikörpern (HPA-Antikörpern) zu suchen	2 C
nachgewiesenen HLA-Antikörpern die HLA-A-, -B-Antigene des Patienten zur Spenderauswahl zu bestimmen	2 C
immunisierten Patienten und nicht gesicherter Übereinstimmung aller relevanten HLA- und HPA-Antigene zwischen Spenderthrombozyten und Empfänger, eine serologische Verträglichkeitsprobe (Crossmatch) mit Antiglobulinbindungstests (wie ELISA, Immunfluoreszenztest) unter Verwendung von Thrombozyten als antigenes Substrat durchzuführen	1 C

456

457 2.8.3 Auswahl kompatibler Thrombozytenkonzentrate bei immunisierten Patienten

458 Bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Alloantikörpern sollten nach Überprüfung in einem
 459 Crossmatchverfahren HLA-ausgewählte verträgliche Thrombozyten transfundiert werden
 460 [57]. Bei breit immunisierten Patienten (Reaktivität mit über 80–90% der Testzellen)
 461 empfiehlt sich die Bestimmung der HLA-A-, -B-Antigene des Patienten, um eine Vorauswahl
 462 potenziell geeigneter Thrombozytenspender (→ Apherese-TK) treffen zu können. Bei
 463 Patienten, die neben HLA-Klasse-I-Antikörpern zusätzlich HPA-Antikörper gebildet haben,
 464 sollten HLA- und HPA-kompatible Spender ausgewählt werden [58].

465 Der Transfusionserfolg sollte anhand des Thrombozyteninkrements überprüft werden,
 466 damit frühzeitig eine weitere Immunisierung erkannt wird. Hierzu werden Thrombozytenzahl
 467 vor, 1 Stunde nach und annähernd 20 Stunden nach Transfusion bestimmt. Eine
 468 „normalisierte“ Maßzahl stellt das korrigierte Inkrement (corrected count increment: CCI) dar
 469 [59].

470

$$\text{CCI} = (\text{Thr.-Inkrement pro } \mu\text{l} \times \text{Körperoberfläche in m}^2) / \text{Thrombozytendosis in } \times 10^{11}$$

471

472 Bei Refraktärzuständen sind nach 1 Stunde gemessene korrigierte Inkremente < 7500, nach
 473 20 Stunden bestimmte Werte < 4500.

474

Für das Management des refraktären Patienten wird empfohlen, bei:	
nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Antikörpern HLA-kompatible, durch Apherese gewonnene Thrombozyten zu transfundieren	1 B
zusätzlich nachgewiesenen HPA-Antikörpern HLA- und HPA-kompatible Apherese-Thrombozyten zu transfundieren	2 C
immunisierten Patienten den Transfusionserfolg anhand des korrigierten Inkrements zu überprüfen	2 C

475

476 2.8.4 Gabe inkompatibler Thrombozyten

477 Gelingt es nicht, immunologisch kompatible Thrombozyten zu finden, kann bei Patienten mit
478 manifester Blutung die hoch dosierte Gabe von TK (erfahrungsgemäß 5 bis 10 TK) eine
479 kurzfristige Blutstillung bewirken.

480 Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann die Gabe von rFVIIa indiziert sein (s. 7.4.6).

481 Die intravenöse Gabe von hoch dosiertem IgG (iv IgG) zusammen mit
482 Thrombozytentransfusionen ist dabei nicht wirksamer als die Gabe von Thrombozyten
483 alleine [60, 61].

484

Für das Management des refraktären Patienten sollten bei bedrohlichen Blutungen große Mengen Thrombozyten transfundiert und bei Erfolglosigkeit rFVIIa gegeben werden. (Da die Anwendung von rFVIIa im Off-Label-Use erfolgen würde, wird auf die Ausführungen in Abschnitt 0.4 verwiesen.)	1 C
Wir raten davon ab, bei bedrohlich blutenden transfusionsrefraktären Patienten zusätzlich iv IgG zu transfundieren	1 B

485

486 2.9 Besonderheiten der Thrombozytentransfusion im Kindesalter

487 Die meisten Thrombozytentransfusionen im Kindesalter werden prophylaktisch appliziert.
488 Dies gilt insbesondere für Neugeborene. Die Grenzwerte der Thrombozytenzahl, bei der
489 transfundiert wird, sind größtenteils empirisch festgelegt bzw. aus der Erwachsenenmedizin
490 übernommen, randomisierte klinische Studien sind rar [38, 62, 63].

491

492 2.9.1 Thrombozytentransfusion bei Neugeborenen

493 In einer randomisierten Multizenterstudie erhielten 660 Frühgeborene mit einem
494 Gestationsalter von weniger als 34 Schwangerschaftswochen eine Thrombozytentransfusion
495 bei einem Grenzwert von entweder < 25.000/µl oder < 50.000/µl. Zwei Drittel der Kinder
496 waren wegen einer Sepsis antibiotisch behandelt, 16 % hatten eine nekrotisierende
497 Enterokolitis. Das primäre Zielkriterium war eine Kombination aus Tod oder größerer Blutung
498 innerhalb von 28 Tagen. Dies trat bei 19 % der Kinder in der Gruppe mit dem niedrigeren
499 Grenzwert und bei 26 % der Kinder in der Gruppe mit dem höheren Grenzwerte auf (Odds
500 Ratio 1,57; 95%-Konfidenzintervall 1,06 – 2,32) [64]. Nachteile wurden in der Gruppe mit
501 dem niedrigeren Grenzwert nicht beobachtet. Diese Ergebnisse sprechen dafür, auch in der
502 Neonatalperiode restriktiv bei Thrombozytentransfusionen vorzugehen. Allerdings waren in
503 dieser Studie Neugeborene mit einer fetalen Alloimmunthrombozytopenie (NAIT)
504 ausgeschlossen. Andere Studien sprechen jedoch dafür, dass der niedrigere Grenzwert
505 auch für Neugeborene mit NAIT ohne Blutungszeichen übertragen werden kann [63, 65].

506

Grenzwerte für eine Thrombozytentransfusion bei Neugeborenen:		2 C+
Zustand/Indikation	Grenzwert	
Keine Blutungszeichen	< 25.000/µl	
NAIT ohne Hirnblutung in der Familie	< 30.000/µl	
Blutungszeichen, Koagulopathie, NAIT mit Hirnblutung bei einem Geschwister	< 50.000/µl	
Größere Blutung, bevorstehende größere Operation	< 100.000/µl	

507

508 2.9.2 Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie

509 Die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) wird durch Immunisierung der
 510 Mutter gegen ein fetales Thrombozytenantigen und diaplazentare Übertragung des
 511 Antikörpers in die fetale Zirkulation ausgelöst. Am häufigsten sind Antikörper gegen die
 512 humanen Plättchenantigene (HPA)-1a und -5b beteiligt. Antikörper gegen andere HPA sind
 513 selten involviert [66]. Eine FNAIT kommt in der kaukasoiden Bevölkerung mit einer Häufigkeit
 514 von etwa 1:1000 vor. Es besteht ein hohes Risiko für eine intrakranielle Blutung, die auch
 515 schon intrauterin auftreten kann. Die intrauterine Thrombozytentransfusion ist mit Risiken
 516 verbunden und sollte vermieden werden. Nach der Geburt sind Thrombozytentransfusionen
 517 die Therapie der Wahl, wobei idealerweise kompatible Thrombozyten transfundiert werden
 518 sollten. Jedoch zeigte sich in einer systematischen Literaturrecherche, dass auch die
 519 Transfusion von unausgewählten Konzentraten zu einem ausreichenden Anstieg der
 520 Thrombozytenzahl führt [67]. Durch zusätzliche Gabe von iv IgG konnte kein zusätzlicher
 521 Nutzen nachweisen werden [67]. Bei bekannter FNAIT sollten vor geplanter Entbindung
 522 HPA-kompatible TK bereitgestellt werden.

523

Bei neonataler Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) wird empfohlen:	
eine Thrombozytentransfusion prophylaktisch mit kompatiblen HPA-1a-, -5b-negativen Thrombozyten bei Thrombozytenzahlen < 30.000/µl, wenn diese Präparate sofort verfügbar sind	2 C+
bei Thrombozytenzahlen < 30.000/µl oder Blutung zunächst eine Transfusion mit unausgewählten Thrombozyten, wenn HPA-1a-, -5b- negative Thrombozyten nicht ohne Zeitverzögerung verfügbar sind	1 C
prophylaktisch HPA-kompatible Thrombozyten zur Entbindung bereitstellen und bei Thrombozytenzahlen < 30.000/µl transfundieren	1 C
Wir raten davon ab, Neugeborene mit NAIT ausschließlich mit ivIgG zu behandeln (zur präpartalen Behandlung der Schwangeren mit ivIgG bei FNAIT s. 9.5.2.3).	2 C

524

525 2.10 Unerwünschte Wirkungen

526 s. Kap. 11

527 2.11 Dokumentation

528 Für TK besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14
 529 Transfusionsgesetz.

530 Einzelheiten zur Dokumentation und zum Qualitätsmanagement siehe Richtlinie
 531 Hämotherapie der Bundesärztekammer [1].

532 2.12 Literatur

533 1. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur
 534 Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): in der jeweils gültigen Fassung.

535 2. Murphy MF: State of the art in platelet transfusion therapy. Transfus Sci 1996; 17(4):
 536 575–84.

537 3. Koenen RR: The prowess of platelets in immunity and inflammation. Thromb Haemost
 538 2016; 116(10): 605–12.

- 539 4. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H: Empfehlungen zur
540 Trombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO.
541 Transfus Med Hemother 2006; 33: 528–43.
- 542 5. Wandt H, Greinacher A: Correspondence In Reply: Platelet Transfusion in Hematology,
543 Oncology and Surgery by Prof. Dr. med. Hannes Wandt, Dr. med. Kerstin Schäfer-Eckart,
544 Prof. Dr. med. Andreas Greinacher in issue 48/2014. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(29-30):
545 506.
- 546 6. Malouf R, Ashraf A, Hadjinicolaou AV, Doree C, Hopewell S, Estcourt LJ: Comparison
547 of a therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion policy for people with congenital
548 or acquired bone marrow failure disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;
549 123(2): 285–91.
- 550 7. Sagmeister M, Oec L, Gmür J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-
551 term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 1999; 93(9): 3124–6.
- 552 8. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F, Cheze S, Legouffe
553 E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P, French ATIP Study Group: Intravenous
554 immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults
555 with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre
556 trial. Lancet (London, England) 2002: 23–9.
- 557 9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International
558 Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;
559 43(3): 304–77.
- 560 10. Zumberg MS, del Rosario MLU, Nejame CF, et al.: A prospective randomized trial of
561 prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant
562 recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(10):
563 569–76.
- 564 11. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF: Comparison
565 of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet
566 transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after
567 myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database of
568 Systematic Reviews 2015; 45(Abstract): 1064.
- 569 12. Wandt H, Schäfer-Eckart K, Greinacher A: Platelet transfusion in hematology, oncology
570 and surgery. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(48): 809–15.
- 571 13. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al.: Therapeutic platelet transfusion
572 versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an
573 open-label, multicentre, randomized study. Lancet (London, England) 2012(380): 1309–16.
- 574 14. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al.: A no-prophylaxis platelet-transfusion
575 strategy for hematologic cancers. N Engl J Med 2013; 368(19): 1771–80.
- 576 15. Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al.: The threshold for prophylactic platelet
577 transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche
578 Maligne dell'Adulto. N Engl J Med 1997; 337(26): 1870–5.
- 579 16. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, and the
580 AFSSAPS Expert Group: Perioperative platelet transfusion: recommendations of the agence
581 française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. Canadian Journal of
582 Anesthesia 2005; 52(1): 30–7.
- 583 17. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J: Prophylactic platelet
584 transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. Cochrane Database Syst
585 Rev 2018; 9: CD012779.

- 586 18. Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, et al.: Perioperative management of
587 antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent
588 placement: a systematic review. *Syst Rev* 2018; 7(1): 4.
- 589 19. Baschin M, Selleng S, Hummel A, et al.: Preoperative platelet transfusions to reverse
590 antiplatelet therapy for urgent non-cardiac surgery: an observational cohort study. *J Thromb*
591 *Haemost* 2018; 16(4): 709–17.
- 592 20. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vicenzi MN, Münch A: Koronare Stents,
593 duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik. *Anaesthesist* 2007; 56(4):
594 401–12.
- 595 21. Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, Schweer H, Kretschmer V.: Desmopressin effect on
596 acetylsalicylic acid impaired platelet function. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 32–9.
- 597 22. Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, et al.: Desmopressin use for minimising
598 perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD001884.
- 599 23. Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G, et al.: Desmopressin for treatment of
600 platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-
601 analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017; 15(2): 263–72.
- 602 24. Estcourt LJ, Desborough M, Brunskill SJ, et al.: Antifibrinolytics (lysine analogues) for
603 the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *Cochrane Database Syst*
604 *Rev* 2016; 3: CD009733.
- 605 25. Ortel TL: Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy.
606 *Blood* 2012; 120(24): 4699–705.
- 607 26. Edelson RN, Chernik NL, Posner JB: Spinal subdural hematomas complicating lumbar
608 puncture. *Arch Neurol* 1974; 31(2): 134–7.
- 609 27. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Doree C, Van Veen J.: Use of platelet transfusions
610 prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in
611 people with thrombocytopenia. Art. No.: CD011980. *Cochrane Database of Systematic*
612 *Reviews*; 2018(4).
- 613 28. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495–500.
- 614 29. Overholser CD, Peterson DE, Bergman SA, Williams LT: Dental extractions in patients
615 with acute nonlymphocytic leukemia. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40(5): 296–8.
- 616 30. Williford SK, Salisbury PL, Peacock JE, et al.: The safety of dental extractions in
617 patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1989; 7(6): 798–802.
- 618 31. Morimoto Y, Yoshioka A, Sugimoto M, Imai Y, Kirita T: Haemostatic management of
619 intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral Dis* 2005; 11(4): 243–8.
- 620 32. Lange CM, Fichtlscherer S, Miesbach W, Zeuzem S, Albert J: The Perioperative
621 Management of Anticoagulation and Platelet Aggregation Inhibitors in Endoscopic
622 Interventions. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(8): 129–35.
- 623 33. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW: Complications of fiberoptic
624 bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104(4): 1025–8.
- 625 34. Papin TA, Lynch JP, Weg JG: Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient.
626 *Chest* 1985; 88(4): 549–52.
- 627 35. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al.: Platelet transfusion for patients with
628 cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*
629 2001; 19(5): 1519–38.
- 630 36. Samama CM, Bastien O, Forestier F, et al.: Antiplatelet agents in the perioperative
631 period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care
632 (SFAR) 2001--summary statement. *Can J Anaesth* 2002; 49(6): S26-35.

- 633 37. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al.: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br*
634 *J Haematol* 2017; 176(3): 365–94.
- 635 38. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al.: Platelet Transfusion for Patients With Cancer:
636 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;
637 36(3): 283–99.
- 638 39. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M: The risk of spinal haematoma following neuraxial
639 anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010;
640 148(1): 15–25.
- 641 40. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T: S1-Leitlinie 001/005:
642 Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische
643 Medikation. 3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie
644 und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2014(55): 464–92.
- 645 41. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red
646 blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. *JAMA*
647 2015; 313(5): 471.
- 648 42. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al.: Platelet transfusions improve hemostasis and
649 survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2018; 2(14):
650 1696–704.
- 651 43. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, et al.: Platelet transfusion versus standard
652 care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with
653 antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2016;
654 387(10038): 2605–13.
- 655 44. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: Mitteilung: Bewertung von
656 Apherese- und Pool-Thrombozytenkonzentraten. *Bundesgesundheitsblatt* 2015; 58: 1126–8.
- 657 45. Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al.: Guidance on platelet transfusion for patients
658 with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2015; 29(1): 3–13.
- 659 46. Benjamin RJ, Antin JH: ABO-incompatible bone marrow transplantation: the
660 transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion*
661 1999; 39(11-12): 1273–4.
- 662 47. Benjamin RJ, MCGurk S, Ralston MS, et al.: ABO incompatibility as an adverse risk
663 factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 179–
664 87.
- 665 48. Heal JM, Rowe JM, Blumberg N.: ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol*
666 1993; 66: 309–14.
- 667 49. Lonzano M CJ: The clinical implications of platelet transfusion associated with ABO or
668 Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 57–68.
- 669 50. Duquesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA, et al.: ABO compatibility and platelet
670 transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1979; 54: 595–9.
- 671 51. Reckhaus J, Jutzi M, Fontana S, et al.: Platelet Transfusion Induces Alloimmunization
672 to D and Non-D Rhesus Antigens. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(3): 167–72.
- 673 52. Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al.: Factors affecting posttransfusion platelet
674 increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic
675 patients. *Blood* 2005; 105(10): 4106–14.
- 676 53. Murphy MF, Waters AH: Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol*
677 1985; 60(3): 409–14.
- 678 54. Kurz M, Knöbl P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S: Platelet-reactive HLA
679 antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: a comparison between the

- 680 monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the
681 lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41(6): 771–4.
- 682 55. Schnaidt M, Northoff H, Wernet D.: Frequency and specificity of platelet-specific
683 alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic disorders. *Transfus Med*; 1996(6):
684 111–4.
- 685 56. O'Connell BA, Lee EJ, Rothko K, Hussein MA, Schiffer CA: Selection of
686 histocompatible apheresis platelet donors by cross-matching random donor platelet
687 concentrates. *Blood* 1992; 79(2): 527–31.
- 688 57. Petz LD, Garratty G, Calhoun L, et al.: Selecting donors of platelets for refractory
689 patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000; 40(12): 1446–56.
- 690 58. Langenscheidt F, Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C: Platelet transfusion
691 refractoriness associated with two rare platelet-specific alloantibodies (anti-Baka and anti-
692 PIA2) and multiple HLA antibodies. *Transfusion* 1988; 28(6): 597–600.
- 693 59. Delaflor-Weiss E, Mintz PD: The evaluation and management of platelet refractoriness
694 and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000; 14(2): 180–96.
- 695 60. Kickler T, Braine H, Piantadosi S, Ness PM, Herman JH, Rothko K.: A randomized,
696 placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic
697 patients. *Blood* 1990; 75: 313–6.
- 698 61. Lee EJ, Norris D, Schiffer CA: Intravenous immune globulin for patients alloimmunized
699 to random donor platelet transfusion. *Transfusion* 1987; 27(3): 245–7.
- 700 62. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM:
701 Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood* 2014; 123(8):
702 1146–51.
- 703 63. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses,
704 neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
- 705 64. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al.: Randomized Trial of Platelet-Transfusion
706 Thresholds in Neonates. *N Engl J Med* 2019; 380(3): 242–51.
- 707 65. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E: Fetal and neonatal alloimmune
708 thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert*
709 *Rev Hematol* 2017; 10(8): 729–37.
- 710 66. Kroll H, Yates J, Santoso S: Immunization against a low-frequency human platelet
711 alloantigen in fetal alloimmune thrombocytopenia is not a single event: characterization by
712 the combined use of reference DNA and novel allele-specific cell lines expressing
713 recombinant antigens. *Transfusion* 2005; 45(3): 353–8.
- 714 67. Baker JM, Shehata N, Bussel J, et al.: Postnatal intervention for the treatment of
715 FNAIT: a systematic review. *J Perinatol* 2019.
- 716
- 717

1 3 Granulozytenkonzentrate

2 3.1 Herstellung

3 Granulozytenkonzentrate (GK) werden durch maschinelle Apherese von gesunden Spendern
4 gewonnen, weshalb man auch von Granulozytapheresekonzentraten spricht. Zur Erzielung
5 eines ausreichenden Granulozytengehaltes werden die Blutspender medikamentös mit
6 Kortikosteroiden und/oder gentechnisch hergestellten Wachstumsfaktoren für Granulozyten
7 (G-CSF) vorbehandelt. Die Vorbehandlung mit G-CSF erhöht den Granulozytenenertrag
8 signifikant [1–5] und verlängert deren Überlebenszeit [6]. Während der Apherese werden
9 dem entnommenen Blut zur besseren Separation der Granulozyten von den Erythrozyten
10 Sedimentationsbeschleuniger, i.d.R. 6% hochmolekulare Hydroxyethylstärke (HES),
11 zugesetzt [7]. Bei einer Granulozytenspende werden maximal 500 ml HES eingesetzt. In
12 einem GK sind etwa 15 – 30 ml HES enthalten.

13 Da die GK für eine gerichtete, für eine bestimmte Person vorgesehene Anwendung
14 bestimmt sind, bedürfen sie keiner Zulassung (§ 21 Abs. 2 AMG).

15 Die Verwendung von Hydroxyethylstärke unterliegt wegen der Risiken besonderen
16 Auflagen [8–10]. Die im Rote-Hand-Brief bzw. den Fachinformationen der HES-Präparate
17 genannten Kontraindikationen für die Gabe von HES (u. a. Sepsis,
18 Nierenfunktionsstörungen, kritische kranke Patienten) treffen für die Granulozytenspender
19 per se aufgrund der Kriterien für die Spendereignung nicht zu. Für die GK-Empfänger wird
20 das Risiko wegen des geringen HES-Anteils im GK als gering bewertet. Dennoch hat die
21 Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) in
22 Wahrnehmung der o. g. Warnhinweise bzw. zur Steigerung des Empfänger- und
23 Spenderschutzes spezielle Maßnahmen bezüglich des HES-Gehalts im GK empfohlen
24 (schriftliche Information durch den Hersteller und dokumentierte Kenntnisnahme durch den
25 Behandler sowie Risikoabwägung vor allem bei multiplen GK-Gaben) [11].

26 Für die Anforderungen an die jeweiligen Blutspender sowie die Produktqualität wird auf
27 die in Kap. 1 aufgeführten nationalen und europäischen Gesetze und Richtlinien verwiesen.

28 3.1.1 Qualitätskriterien

29 Spendervorbehandlung mit G-CSF sind die Vorgaben gemäß § 9 TFG zu beachten. Die
30 Vorbehandlung von Spendern mit G-CSF sollte nur im Rahmen von gemeldeten
31 Mobilisierungsprogrammen erfolgen, um im Falle des Auftretens von Spätnebenwirkungen
32 alle vorbehandelten Spender rasch einer klärenden Nachuntersuchung zuführen zu können.

33 GK müssen in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Körperoberfläche des
34 Empfängers eine ausreichende Zahl funktionstüchtiger neutrophiler Granulozyten enthalten
35 (s. Abschnitt 3.3). Jedes GK ist unmittelbar vor Transfusion einer optischen Qualitätsprüfung
36 zu unterziehen. Hierbei ist vor allem auf Unversehrtheit des Beutels, Koagel- und
37 Aggregatbildung, Verfärbungen sowie auf Hämolyse zu achten. Auffällige GK dürfen nicht
38 transfundiert werden. Weiterhin sind die einwandfreie Beschriftung, die korrekte Zuordnung
39 zum Patienten und das Verfallsdatum des Präparates zu kontrollieren.

40 3.2 Wirksame Bestandteile

41 Die wirksamen Bestandteile sind morphologisch und funktionell intakte neutrophile
42 Granulozyten. Die im GK vorhandenen mononukleären Leukozyten tragen möglicherweise
43 zur antiinfektiösen Wirksamkeit der GK bei [6, 12]. Thrombozyten, die oft in großer Zahl im
44 GK enthalten sind, können eine beim Patienten gleichzeitig vorliegende Thrombozytopenie
45 mildern. Die vorhandenen Restmengen an Plasma, Antikoagulant, Sedimentationsbeschleuniger (s. Anmerkung unter 3.1) und Erythrozyten sind ohne klinische
46 Bedeutung.
47

48 3.3 Physiologische Funktion

49 Neutrophile Granulozyten sind wesentliche Träger der unspezifischen zellulären Abwehr.
50 Ihre Hauptfunktion besteht in der Phagozytose und Elimination von Mikroorganismen. Durch
51 die Vorbehandlung der Spender mit Wachstumsfaktoren für Granulozyten wird die
52 antimikrobielle Aktivität der Granulozyten wesentlich verbessert [13]. Unmittelbar nach
53 Übertragung sammelt sich ein Teil der Granulozyten vorübergehend zunächst in der
54 Lungenstrombahn an, sodass die transfundierten Granulozyten erst mit 1 bis 2-stündiger
55 Verspätung im peripheren Blut in vollem Umfang auftreten, wobei die Wiederfindungsrate
56 dort bei 30–50% liegt [14]. Ein weiteres vorübergehendes Pooling tritt in Milz und Leber auf.
57 Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert
58 dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei Granulozyten verbrauchenden
59 Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit liegt physiologischer Weise bei 5 bis 9
60 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt. Granulozyten, die durch
61 die Vorbehandlung der Spender mit G-CSF gewonnen wurden, besitzen eine längere
62 Halbwertszeit [15]. Die transfundierten Granulozyten verlassen im Entzündungsgebiet die
63 Blutgefäße und wandern entlang eines chemotaktischen Gradienten zum Infektionsherd, wo
64 sie in den Körper eingedrungene Mikroorganismen phagozytieren und abtöten [16].

65 3.4 Lagerung und Haltbarkeit

66 Aufgrund der autolytischen Tendenz von Granulozyten ex vivo sollten GK möglichst rasch
67 nach Herstellung transfundiert werden. Jedoch können GK in Ruhe bei Raumtemperatur
68 maximal 24 Stunden ohne signifikanten Funktionsverlust gelagert werden [17, 18].

69 3.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung

70 3.5.1 Indikationen

71 Über einen günstigen therapeutischen Effekt von Granulozytentransfusionen wurde in frühen
72 Fallserien/Phase-II-Studien berichtet [19, 20].

73 Eine 1996 erschienene Metaanalyse von sieben klinischen Studien mit Kontrollgruppe bei
74 Erwachsenen und vier bei Neugeborenen zur therapeutischen Wirksamkeit von GK bei
75 bakterieller Sepsis kam ebenfalls zu einem signifikant ($p < 0,05$) günstigen Effekt, wenn
76 adäquate Dosen von Granulozyten (s.u.) transfundiert wurden [21]. Eine spätere
77 Metaanalyse von acht randomisierten, kontrollierten Studien, unter Einschluss von 310
78 Patienten mit Neutropenie und therapeutischer GK-Gabe, bestätigte hinsichtlich der
79 Mortalität unter Berücksichtigung von sechs der acht Studien den günstigen Effekt (RR 0,64),
80 jedoch wiesen die Studien eine signifikante statistische Heterogenität auf [22]. Umfasste die
81 Auswertung nur die vier Studien, in denen mehr als 1×10^{10} Granulozyten transfundiert
82 wurden, so ergab sich ein signifikanter Vorteil (RR 0,37). Hinsichtlich der
83 Infektionsbeherrschung fand sich bei Auswertung von vier Studien ein relatives Risiko von
84 0,94 bei statistischer Heterogenität.

85 Eine deutsche, multizentrische Phase III Studie verglich die antiinfektiöse
86 Standardtherapie mit oder ohne GK-Gaben in 79 septischen Episoden bei 74 jugendlichen
87 und erwachsenen Patienten [23]. Trotz methodischer Einschränkungen konnte kein Benefit
88 der GK-Gaben belegt werden.

89 In der ebenfalls prospektiv randomisierten RING-Studie (Resolving Infection in
90 Neutropenia with Granulocytes) [24] bestand zwischen der antiinfektiösen Therapie mit GK-
91 Gabe (56 Patienten) oder ohne GK-Gabe (58 Patienten) kein Unterschied im primären
92 Endpunkt (Überleben und mikrobielles Ansprechen nach 42 Tagen). Die
93 Granulozytenzieldosis betrug in dieser Studie mindestens 4×10^{10} Granulozyten, welche bei
94 mehr als einem Viertel der Patienten nicht erreicht wurde, teilweise sogar sehr deutlich
95 unterschritten wurde. Die mittlere Granulozytendosis betrug $5,5 \times 10^{10}$. In einer Post-Hoc
96 Analyse wurden die Patientengruppen verglichen, welche eine hohe Granulozytendosis (\geq

97 0,6 x 10⁹/kg) oder eine niedrige Granulozytendosis (< 0,6 x 10⁹/kg) erhielten. In der Gruppe,
98 welche die hohe Granulozytendosis erhielt, war die Erfolgsrate deutlich besser (59% vs.
99 15%) [24].

100 Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die GK insbesondere eine „Bridging Function“
101 bei schweren neutropenischen Infektionen im Intervall bis zur hämatopoetischen
102 Rekonstitution (z. B. nach allogener Stammzelltransplantation; nach Hochdosistherapie; bis
103 Ansprechen auf Immunsuppression bei aplastischer Anämie) haben können [25–28] und
104 eine Korrelation zwischen Ansprechen und Überleben nach GK-Transfusionen und der
105 hämatopoetischen Rekonstitution besteht [25, 28].

106 Eine neuere Metaanalyse zum therapeutischen Effekt von GK-Gaben bei septischen
107 Patienten mit Neutropenie oder Granulozytenfunktionsstörung [29] stellt ein „Update“ der
108 oben genannten, früheren Version dar [22] Von nunmehr insgesamt 59 gefundenen Studien
109 wurden zehn randomisierte, bereits abgeschlossene und als relevant betrachtete Studien im
110 Zeitraum von 1995 bis 2015 mit insgesamt 587 Patienten ausgewertet (inklusive der oben
111 erwähnten, deutschen Studie). Neugeborene wurden ausgeschlossen und alle inkludierten
112 Studien enthielten keine Patienten mit Granulozytenfunktionsstörungen. Danach ergab sich
113 bei niedriger Evidenz-Qualität ebenfalls kein Therapievorteil für die Gabe von
114 Granulozytenkonzentraten hinsichtlich der Gesamt-Frühmortalität, auch unabhängig von der
115 Quantität der transfundierten Granulozyten (< 1 x 10¹⁰/Tag versus ≥ 1 x 10¹⁰/Tag) und betont
116 unter Berücksichtigung der nach dem Jahr 2000 publizierten Studien. Es wird gefolgert, dass
117 ein heutiges, effektives Infektionsmanagement auch ohne GK-Gaben auskommen mag und,
118 falls es doch einen positiven Effekt von Granulozytengaben gibt, hierfür zum Nachweis eine
119 ungleich höhere Patientenzahl und Homogenität der Indikationen und Verfahren erforderlich
120 sind. Allerdings war lediglich in zwei der Studien in dieser Cochrane-Analyse zur
121 Granulozytenmobilisierung auch G-CSF eingesetzt worden und in mehreren der Studien
122 dieses Cochrane-Reviews, welcher Publikationen eines Zeitraums von 40 Jahren einbezog,
123 wurden inzwischen überholte Apherese-Techniken eingesetzt. Entsprechend war die
124 Granulozytendosis bzw. das Inkrement, soweit überhaupt berichtet, niedrig.

125 Die Auswertungen der vorliegenden klinischen Studien lassen aufgrund ihrer
126 Heterogenität und ihrer geringen Größe keine gesicherten allgemeingültigen Aussagen zur
127 Wertigkeit der Gabe von GK bei Patienten mit Granulozytopenie und Infektion zu.

128 Wirkungen und unerwünschte Wirkungen von GK-Gaben sollten sorgfältig dokumentiert
129 und im Rahmen von weiteren Studienprojekten ausgewertet werden. Eine ausreichende
130 Dosis sollte angestrebt werden (bei Erwachsenen ≥ 4 x 10¹⁰ Granulozyten pro Tag; bzw. ≥
131 0,6 x 10⁹/kg und Tag).

132 Auch bei septischen Neugeborenen mit Neutropenie ist die Evidenzlage für GK nicht
133 eindeutig. In vier Studien mit insgesamt 79 Patienten zeigte eine Metaanalyse keine
134 signifikante Mortalitätsreduktion zugunsten der GK-Transfusion im Vergleich zu Placebo,
135 keiner GK-Gabe oder Immunglobulin-Infusion [30].

136 Auch für die prophylaktische Transfusion von Granulozyten bei neutropenen Patienten
137 wurde in einer frühen, randomisierten Studie ein positiver Effekt (signifikante Reduktion der
138 Fiebertage und des Antibiotikaverbrauchs) beschrieben [31], bestätigt durch eine
139 Metaanalyse von acht randomisierten Studien zur prophylaktischen GK-Transfusion in den
140 frühen Jahren 1970 bis 1995, mit signifikanter Reduktion von Infektionen, Gesamtmortalität
141 und Mortalität durch Infektionen [32]. Aber auch hier wird dies in einer neueren Metaanalyse
142 mit 653 Patienten in elf randomisierten Studien kritischer gesehen, als zwar das Risiko einer
143 Bakteriämie oder Fungämie mit niedriger Evidenz reduziert werden konnte, sich jedoch kein
144 signifikanter Unterschied in der Infektionsmortalität ergab [33].

145

Progrediente Infektionen bei Patienten mit schwerer Neutropenie von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten/ μ l trotz bestmöglicher antibiotischer und antimykotischer Therapie können eine Indikation zur

2 B

Transfusion von Granulozyten darstellen, sofern diese Infektionen aufgrund der Erregerspezies und der zu erwartenden Neutropeniedauer lebensbedrohlich für den Patienten werden können. Gleiches gilt für Patienten mit Neutropenie $< 500/\mu\text{l}$ und einem hohen Risiko für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Bakterien- oder Pilzinfektion.	
--	--

146

147 Angesichts der hohen Spenderbelastung (medikamentöse Vorbehandlung, HES-Infusion,
148 zeitaufwändige Apherese) und dem Fehlen randomisierter Anwendungsstudien mit
149 adäquaten Patientenzahlen sollten GK-Gaben zurückhaltend und nach Möglichkeit im
150 Rahmen von Studien angewendet werden.

151 3.5.2 Spezielle Indikationen

152

Patienten, die an einer der seltenen angeborenen Granulozytenfunktionsstörungen wie der septischen Granulomatose leiden, könnten bei progredienten lebensbedrohlichen Infektionen auch bei normaler absoluter Granulozytenzahl im peripheren Blut von einer Granulozytentransfusion profitieren [34–36].	2 C
--	-----

153

154 3.5.3 Dosierung

155 Physiologische Untersuchungen zur Granulozytenkinetik, tierexperimentelle Untersuchungen
156 und klinische Studien legen eine minimale Zahl von $> 6 \times 10^8$ Granulozyten/kg Körpergewicht
157 nahe, die mindestens mit einem Granulozytenkonzentrat zur antiinfektiösen Therapie
158 übertragen werden sollen [37]. Metaanalysen von klinischen Studien sprachen dann für
159 einen Bedarf von $> 4 \times 10^{10}$ Granulozyten bei Erwachsenen und $> 0,5 \times 10^9$ Granulozyten/kg
160 Körpergewicht bei Neugeborenen [7, 21, 24, 29, 30]. Bei einer Entscheidung für die Gabe
161 von GK sollte durch entsprechende Spenderauswahl, Spendervorbehandlung mit G-CSF
162 und eine optimale Apheresetechnik eine ausreichende Granulozytendosierung angestrebt
163 werden [38, 39].

164 Die Transfusionshäufigkeit ist individuell verschieden und orientiert sich am klinischen
165 Zustand des Patienten sowie an der Wirksamkeit und Verträglichkeit der transfundierten
166 Granulozyten. Die berichteten Transfusionshäufigkeiten reichen von täglicher Gabe bei
167 akuten schwerwiegenden Infektionen bis zu zweimaliger wöchentlicher Gabe [16, 19, 29, 30,
168 33].

169 Die Beurteilung der Wirksamkeit einer Granulozytentransfusion erfolgt anhand klinischer
170 Kriterien und der Bestimmung des Anstiegs der Zahl zirkulierender Granulozyten im
171 peripheren Blut 2 bis 4 Stunden nach Beendigung der Transfusion (Inkrement).

172 Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion
173 variiert dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei Granulozyten verbrauchenden
174 Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit im Blut liegt physiologischer Weise bei ca.
175 7 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt [14].

176 Bei ungenügendem Transfusionserfolg (Inkrement $< 500 \times 10^6/l$), insbesondere bei
177 prophylaktischen Transfusionen, sollte eine Alloimmunisierung des Empfängers gegen HLA-
178 und granulozytenspezifische Antigene ausgeschlossen werden [35, 40, 41]. Andererseits
179 hatte der alleinige Nachweis eines Granulozytenantikörpers weder in der RING-Studie [42],
180 noch in einer retrospektiven Analyse bei Patienten mit aplastischer Anämie [25], einen
181 nennenswerten Effekt auf den klinischen Verlauf unter Granulozytentransfusion.

182 3.5.4 Art der Anwendung

183 Aufgrund der vorhandenen hohen Zahl an kontaminierenden Erythrozyten sollten
184 Granulozytenpräparate AB0- und Rh(D)-kompatibel transfundiert werden. Eine Kreuzprobe
185 ist erforderlich.

186 Obwohl in der Vergangenheit vereinzelt pulmonale Transfusionsreaktionen im
187 Zusammenhang mit dem Nachweis von Leukozytenantikörpern beschrieben wurden und
188 deshalb eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe empfohlen wurde [43], wird diese heute nicht
189 mehr generell als erforderlich angesehen - allenfalls bei Auftreten schwerwiegender
190 Reaktionen [24, 29].

191 Ältere Publikationen postulierten einen Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Gabe
192 von Amphotericin B und Granulozytentransfusionen sowie dem Auftreten pulmonaler
193 Transfusionsreaktionen, weshalb es sich eingebürgert hat, einen zeitlichen Abstand von 4
194 bis 6 Stunden zwischen Amphotericin B- und GK-Gabe einzuhalten, auch wenn dieser
195 Zusammenhang später infrage gestellt wurde, vor allem bei Applikation von liposomalem
196 Amphotericin [44–46].

197 Da eine tödlich verlaufende Graft-versus-Host-Reaktion in Zusammenhang mit der
198 Transfusion von Granulozyten beschrieben wurde [47], sind GK vor Transfusion mit 30 Gy zu
199 bestrahlen.

200 Bei RhD-negativen gebärfähigen Frauen sollte, wenn die Gabe von RhD-positiven
201 Granulozytenpräparaten unvermeidlich ist, eine Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin
202 durchgeführt werden (10 µg Anti-D/ml Erythrozytensediment i.v.), um eine Immunisierung der
203 Patienten zu vermeiden.

204 Auch CMV-Übertragungen wurden im Zusammenhang mit Granulozytentransfusionen
205 beschrieben [48], weshalb bei therapeutischer Anwendung empfohlen wird, CMV-negativen
206 Patienten GK von CMV-negativ getesteten Spendern zu verabreichen [49].

207 Die Granulozytentransfusion erfolgt über ein normales Transfusionsgerät mit
208 Standardfilter (entsprechend Medizinproduktegesetz normiert, Porengröße 170 µm bis 230
209 µm).

210 Da sich Granulozyten nach Transfusion zunächst in der Lungenstrombahn ansammeln,
211 so dass die transfundierten Granulozyten erst mit 1 bis 2-stündiger Verzögerung im
212 peripheren Blut auftreten (Wiederfindungsrate bei 30–50%) [14], wird eine langsame
213 Transfusion (z. B. 1×10^{10} /Stunde) empfohlen [50], auch wenn über komplikationslose GK-
214 Gaben innerhalb von 35 bis 60 min berichtet wurde [19].

215 3.5.5 Refraktärzustand

216 Unter Refraktärzustand versteht man das wiederholte Ausbleiben eines adäquaten
217 posttransfusionellen Granulozytenanstiegs. Die Ursachen eines Refraktärzustandes können
218 immunologischer und nicht-immunologischer Art sein. Ein nicht-immunologischer
219 Refraktärzustand kann bedingt sein durch hohes Fieber, Sepsis, Splenomegalie,
220 Antibiotikatherapie und andere Ursachen. Mit einem immunologischen Refraktärzustand
221 muss besonders bei polytransfunden Patienten und multiparen Frauen gerechnet werden.
222 Ursächlich kann eine Alloimmunisierung gegen HLA-Klasse-I-Antigene oder andere
223 granulozytäre Antigene sein. Die Häufigkeit der Alloimmunisierung gegen leukozytäre
224 Antigene schwankt nach wiederholter GK-Gabe zwischen 20 bis 30% bei iatrogenen
225 Granulozytopenien und bis zu 80% bei Patienten mit aplastischer Anämie und septischer
226 Granulomatose [3, 20, 40]. Entsprechend sind bei einem immunologischen Refraktärzustand
227 HLA- und/oder Granulozyten-Antigen-kompatible Granulozyten zu transfundieren.

228 3.6 Unerwünschte Wirkungen

229 GK von Spendern mit G-CSF-Vorbehandlung werden gut vertragen [3, 24, 29]. Fieber,
230 Schüttelfrost und Hautreaktionen werden noch am häufigsten beobachtet [29]. Die früher im
231 Zusammenhang mit einer Granulozytentransfusion berichtete Auslösung einer
232 schwerwiegenden, insbesondere pulmonalen Transfusionsreaktion [43] ist heute ein extrem
233 seltenes Ereignis geworden und ließ sich in den randomisierten Studien nicht den GK-Gaben
234 anlasten [29, 33]. Weitere prinzipiell mögliche unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang
235 mit einer Bluttransfusion sind in Kap. 11 aufgeführt.

236 3.7 Dokumentation

237 siehe Kap. 1

238 3.8 Literatur

- 239 1. Bensingler WI, Price TH, Dale DC, et al.: The effects of daily recombinant human
240 granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors
241 undergoing leukapheresis. *Blood* 1993; 81(7): 1883–8.
- 242 2. Caspar CB et al.: Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with
243 recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1993; 81: 2866–71.
- 244 3. Bux J, Cassens U, Dielschneider T, et al.: Tolerance of granulocyte donors towards
245 granulocyte colony-stimulating factor stimulation and of patients towards granulocyte
246 transfusions: results of a multicentre study. *Vox Sang* 2003; 85(4): 322–5.
- 247 4. Kessler K, Goudeva L, Heuft H-G: Lenograstim with or without dexamethasone for
248 neutrophil mobilization in healthy donors: short-term kinetics of white blood cells and
249 effects of granulocyte apheresis. *J Clin Apher* 2011; 26(6): 338–46.
- 250 5. Brockmann F, Kramer M, Bornhäuser M, Ehninger G, Hölig K: Efficacy and Side Effects
251 of Granulocyte Collection in Healthy Donors. *Transfusion medicine and hemotherapy*
252 2013; 40(4): 258–64.
- 253 6. Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR: Functional characteristics of neutrophils collected
254 and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2000; 40(4): 414–9.
- 255 7. Matthes G, Moog R, Radtke H, Wiesneth M, Zingsem J: Durchführung präparativer
256 Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten –: Empfehlungen zur
257 präparativen Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und
258 Immunhämatologie (DGTI). *Transfus Med Hemother* 2007; 34(5): 367–74.
- 259 8. European Medicines Agency: Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new
260 measures to protect patients. [https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-](https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients)
261 [solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients](https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients) (last accessed on 5 August
262 2019).
- 263 9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote-Hand-Brief zu
264 Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Arzneimitteln zur Infusion: Neue Maßnahmen zur
265 Verstärkung der bestehenden Beschränkungen aufgrund eines erhöhten Risikos von
266 Nierenfunktionsstörungen und tödlichen Verläufen bei kritisch kranken oder septischen
267 Patienten.
268 [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hes.pdf;jsessionid=ED8E37346D8109653F328A2C00AE350A.2_cid329?__blob=publicationFile&v=3)
269 [hes.pdf;jsessionid=ED8E37346D8109653F328A2C00AE350A.2_cid329?__blob=publica-](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hes.pdf;jsessionid=ED8E37346D8109653F328A2C00AE350A.2_cid329?__blob=publicationFile&v=3)
270 [tionFile&v=3](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hes.pdf;jsessionid=ED8E37346D8109653F328A2C00AE350A.2_cid329?__blob=publicationFile&v=3) (last accessed on 8 August 2019).
- 271 10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Risikobewertungsverfahren:
272 Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen.
273 [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes-neu2017.html)
274 [-l/hes-neu2017.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes-neu2017.html) (last accessed on 5 August 2019).
- 275 11. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Empfehlungen
276 der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
277 zum Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES) als Sedimentationsbeschleuniger bei der
278 Granulozytapherese. *Transfus Med Hemother* 2019.
- 279 12. Jendiroba DB, Freireich EJ: Granulocyte transfusions: from neutrophil replacement to
280 immunoreconstitution. *Blood Rev* 2000; 14(4): 219–27.

- 281 13. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M: Granulocyte colony-stimulating factor
282 enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human
283 neutrophils. *J Infect Dis* 1991; 163(3): 579–83.
- 284 14. McCullough J, Clay M, Press C, Kline W.: Granulocyte survival and localization in vivo.
285 In: *Granulocyte Serology*. ASCP press, Chicago; 113–124.
- 286 15. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A: Modulation of granulocyte
287 survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992;
288 80(8): 2012–20.
- 289 16. Adkins D, Goodgold H, Hendershott L, Johnston M, Cravens D, Spitzer G: Indium-
290 labeled white blood cells apheresed from donors receiving G-CSF localize to sites of
291 inflammation when infused into allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone*
292 *Marrow Transplant* 1997; 19(8): 809–12.
- 293 17. Hübel K, Rodger E, Gaviria JM, Price TH, Dale DC, Liles WC: Effective storage of
294 granulocytes collected by centrifugation leukapheresis from donors stimulated with
295 granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2005; 45(12): 1876–89.
- 296 18. Schmitt A, Reinhardt P, Schmitt M, et al.: Functional state of steroid- versus G-CSF-
297 mobilized granulocytes: considerations about the storage of granulocyte concentrates for
298 neutropenic patients. *Infus Ther Transfus Med (Infusion Therapy and Transfusion*
299 *Medicine)* 2002; 29: 57–64.
- 300 19. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, et al.: Leucocyte transfusions from rhG-CSF or
301 prednisolone - stimulated donors for treatment of severe infections in
302 immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol (British journal of*
303 *haematology)* 1999; 106(3): 689–96.
- 304 20. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al.: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from
305 donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of infections in
306 hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3302–9.
- 307 21. Vamvakas EC, Pineda AA: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte
308 transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apher* 1996; 11(1): 1–9.
- 309 22. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al.: Granulocyte transfusions for treating infections
310 in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*
311 2005(3): CD005339.
- 312 23. Seidel MG, Peters C, Wacker A, et al.: Randomized phase III study of granulocyte
313 transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(10): 679–84.
- 314 24. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al.: Efficacy of transfusion with granulocytes from
315 G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood*
316 2015; 126(18): 2153–61.
- 317 25. Quillen K, Wong E, Scheinberg P, et al.: Granulocyte transfusions in severe aplastic
318 anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 2009; 94(12): 1661–8.
- 319 26. Yenicesu I, Sucak G, Dilsiz G, Akı SZ, Yeğın ZA: Hematopoietic stem cell transplantation
320 in a very high risk group of patients with the support of granulocyte transfusion. *Indian J*
321 *Hematol Blood Transfus* 2011; 27(3): 146–51.
- 322 27. O'Donoghue D, Childs RW, Leitman SF: Blood consult: granulocyte transfusions to treat
323 invasive aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia awaiting mismatched
324 hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2012; 119(6): 1353–5.
- 325 28. Wang H, Wu Y, Fu R, et al.: Granulocyte transfusion combined with granulocyte colony
326 stimulating factor in severe infection patients with severe aplastic anemia: a single center
327 experience from China. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88148.

- 328 29. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E: Granulocyte
329 transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction.
330 Cochrane Database Syst Rev 4:CD005339 (2016). England 2016 Apr 29.
- 331 30. Pammi M, Brocklehurst P: Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or
332 suspected sepsis and neutropenia. England 2011 Oct 5.
- 333 31. Adkins D et al.: Reduction in antibiotic utilization and in febrile days by transfusion of G-
334 CSF mobilized prophylactic granulocyte components: a randomized study. Blood 1999;
335 94(Suppl. 1): 590a.
- 336 32. Vamvakas EC, Pineda AA: Determinants of the efficacy of prophylactic granulocyte
337 transfusions: a meta-analysis. J Clin Apher 1997; 12(2): 74–81.
- 338 33. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al.: Granulocyte transfusions for preventing
339 infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst
340 Rev 6:CD005341. England 2015 Jun 29.
- 341 34. Yomtovian R, Abramson J, Quie P, McCullough J: Granulocyte transfusion therapy in
342 chronic granulomatous disease. Report of a patient and review of the literature.
343 Transfusion 1981; 21(6): 739–43.
- 344 35. Heim KF, Fleisher TA, Stroncek DF, et al.: The relationship between alloimmunization
345 and posttransfusion granulocyte survival: experience in a chronic granulomatous
346 disease cohort. Transfusion 2011; 51(6): 1154–62.
- 347 36. Shigemura T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, et al.: Successful cord blood transplantation
348 after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment
349 in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary
350 aspergillosis. Transfusion 2014; 54(3): 516–21.
- 351 37. Appelbaum FR, Bowles CA, Makuch RW, Deisseroth AB: Granulocyte transfusion
352 therapy of experimental *Pseudomonas* septicemia: study of cell dose and collection
353 technique. Blood 1978; 52(2): 323–31.
- 354 38. West KA, Gea-Banacloche J, Stroncek D, Kadri SS: Granulocyte transfusions in the
355 management of invasive fungal infections. Br J Haematol 2017; 177(3): 357–74.
- 356 39. Cancelas JA: Granulocyte transfusion: questions remain. Blood 2015; 126: 2082–3.
- 357 40. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, et al.: Alloimmunization after granulocyte transfusion.
358 Transfusion 1996; 36: 1009–15.
- 359 41. Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S, et al.: Effect of leukocyte compatibility on
360 neutrophil increment after transfusion of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized
361 prophylactic granulocyte transfusions and on clinical outcomes after stem cell
362 transplantation. Blood 2000; 95(11): 3605–12.
- 363 42. Price TH, McCullough J, Strauss RG, et al.: WBC alloimmunization: effects on the
364 laboratory and clinical endpoints of therapeutic granulocyte transfusions. Transfusion
365 2018; 58(5): 1280–8.
- 366 43. Sachs UJ, Bux J: TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes.
367 Transfusion 2003; 43(12): 1683–6.
- 368 44. Dana BW, Durie BG, White RF, Huestis DW: Concomitant administration of granulocyte
369 transfusions and amphotericin B in neutropenic patients: absence of significant
370 pulmonary toxicity. Blood 1981; 57(1): 90–4.
- 371 45. Dutcher, J. P. et al.: Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse
372 reactions? Am J Hematol 1989: 102–8.
- 373 46. Sulis ML, van de Ven C, Henderson T, Anderson L, Cairo MS: Liposomal amphotericin B
374 (AmBisome) compared with amphotericin B +/- FMLP induces significantly less in vitro

- 375 neutrophil aggregation with granulocyte-colony-stimulating factor/dexamethasone-
376 mobilized allogeneic donor neutrophils. Blood 2002; 99(1): 384–6.
- 377 47. Ford JM et al.: Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from
378 normal donors. Lancet 1976; 2: 1167–9.
- 379 48. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, et al.: Cytomegalovirus infections associated with
380 leucocyte transfusions. Ann Intern Med 1980; 93: 671–5.
- 381 49. Nichols WG, Price T, Boeckh M: Donor serostatus and CMV infection and disease
382 among recipients of prophylactic granulocyte transfusions. Blood 2003; 101(12): 5091-2.
- 383 50. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Durchführung
384 präparativer zellulärer Hämaferesen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten:
385 II. Empfehlungen zur präparativen Leuko- und Thrombozytapherese der Deutschen
386 Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). Infusionstherapie
387 und Transfusionsmedizin 1998; 25: 376–82.
- 388

1 4 Plasma zur therapeutischen Anwendung

2 Vier Arten von zugelassenen Präparaten stehen in Deutschland gemäß der Liste des Paul-
3 Ehrlich-Instituts zur Verfügung: das gefrorene Frischplasma (GFP), das Solvent-Detergent
4 (SD)-behandelte Plasma (SDP), das Pathogen-inaktivierte Amotosalen-behandelte Plasma
5 (PIP) sowie das lyophilisierte Humanplasma (LHP) [1].

6 4.1 Herstellung und Präparate

7 GFP wird aus Einzelspenden von Vollblut nach Zentrifugation und Abtrennen der Zellen oder
8 mittels Apherese (Plasmapherese oder Multikomponentenspende) gewonnen. Das bei
9 diesen Spendeverfahren entstehende Plasma wird ggf. leukozytenfiltriert und möglichst
10 unverzüglich auf eine Temperatur unter -30°C gebracht, damit die Aktivitäten der Faktoren
11 V und VIII optimal erhalten bleiben [2]. Zur Minimierung des Risikos einer
12 Infektionsübertragung wird das Plasma einer mehrmonatigen Quarantänelagerung
13 unterzogen. Erst nach einer anschließenden Zweituntersuchung des Spenders wird GFP für
14 die Therapie freigegeben.

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

18 SDP wird durch Zusammenführen (Poolen) von 500 bis 1600 Einzelspenderplasmen
19 hergestellt. Die Behandlung mit dem Lösungsmittel (Solvens) Tributylphosphat (TNBP) und
20 dem Detergens Triton-X 100 eliminiert lipidumhüllte Viren in SDP vollständig, zu denen auch
21 HIV, HBV und HCV gehören. Das Risiko der Übertragung der nicht lipidumhüllten Viren HAV
22 und Parvovirus B19 wird durch Testung der Einzelspenderplasmen mittels Nukleinsäure-
23 Amplifikationstechnik (NAT) und Virusneutralisation durch die im Plasmapool vorhandenen
24 Antikörper minimiert. Wie bei allen gepoolten Plasmapräparaten besteht ein zwar sehr
25 geringes, aber höheres Restrisiko der Übertragung der Variante der Creutzfeld-Jakob-
26 Krankheit (vCJK) als bei Einzelspender-Präparaten. SDP ist durch die Ultrafiltration völlig
27 zellfrei [3, 4].

28 PIP sind leukozytenreduzierte Einzelspenderplasmen, die mit Amotosalen versetzt und
29 mit UVA-Licht einer Wellenlänge von 320 bis 400 nm bestrahlt werden. Nach Ende der
30 Bestrahlung wird Amotosalen weitgehend entfernt und das Plasma tiefgefroren. Das
31 Amotosalen-UVA-Licht-Verfahren inaktiviert die meisten klinisch relevanten Viren effektiv.
32 Lediglich Viren, die in sehr hoher Konzentration vorkommen können, wie z. B. das
33 Parvovirus B19, werden unter Umständen nicht vollständig inaktiviert [5].

34 4.2 Qualitätskriterien

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

45 Herstellungsbedingt enthält SDP um circa 10 % niedrigere Aktivitäten der
46 Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren als GFP. Die Aktivitäten von FVIII, Plasmin-Inhibitor
47 (Synonym: Alpha-2-Antiplasmin) und Protein S liegen noch niedriger. Klinische Studien, die
48 alle Indikationen für Plasma außer dem Plasmaaustausch bei Neugeborenen
49 berücksichtigten, zeigten keine Unterschiede in der Verträglichkeit und der Beeinflussung

50 von Gerinnungsfaktorensiegeln zwischen GFP und SDP [8]. Allerdings waren die Fallzahlen
51 zu klein und die statistische Power zu gering, um kleinere Unterschiede in der Wirksamkeit
52 erfassen zu können. SDP enthält wie GFP normale Aktivitäten der zur Behandlung der
53 thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wichtigen von-Willebrand-Faktor-
54 Cleaving (spaltenden)-Protease (a desintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-
55 like domains 13, ADAMTS13; a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin
56 motifs ADAMTS) [9]. Das Pooling bewirkt die Nivellierung interindividueller Schwankungen
57 von Plasmasiegeln und eine Verdünnung ggf. vorliegender Antikörper.

58 PIP ist wie GFP ein Einzelspender-Präparat, in dem die Plasmaproteinspiegel den
59 natürlichen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Die durch Amotosalen und UVA-
60 Licht ausgelöste Fotooxidation hat eine Minderung des gerinnbaren Fibrinogens und der
61 FVIII-Aktivität um etwa 30 % zur Folge [5]. Die Aktivitäten der Faktoren II, V, VII, IX, X, XI
62 und XIII liegen zwischen 79 und 97 % [10]. In einer retrospektiven Studie an
63 Lebertransplantierten war kein Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit von PIP im
64 Vergleich zur Behandlung mit GFP erkennbar [11].

65 LHP wird aus einem Pool von Blutgruppen-gleichen Plasmen hergestellt, bei Raum- oder
66 Kühlschranktemperatur gelagert und direkt vor der Anwendung mit Aqua ad injectabilia
67 rekonstituiert. Die Lyophilisation führt zu einem Verlust an Faktor VII (FVII) und von-
68 Willebrand-Faktor (VWF) von etwa 20 bis 25 % [12]. Bei Raumtemperlagerung ergibt
69 sich ein weiterer Verlust, der bei der + 4° C-Lagerung auf etwa 10 % begrenzt werden kann.
70 Im Rahmen einer randomisierten Studie wurde gezeigt, dass LHP einen im Vergleich zu
71 GFP schnelleren Anstieg der Fibrinogenkonzentration bedingt und eine schnellere
72 Behandlung einer durch einen massiven Blutverlust verursachten Koagulopathie erlaubt [13].

73 4.3 Lagerung, Haltbarkeit und Transport*

74 Die Lagerung von Plasmapräparaten muss mit Ausnahme vom LHP (Lagertemperatur bei +
75 4° C bis + 25° C) in geeigneten Tiefkühlleinrichtungen bzw. Kühleinrichtungen mit laufender
76 Messung und Registrierung der Temperatur und Alarmeinrichtung erfolgen. Der Transport
77 von GFP muss tiefgefroren, in von anderen Blutprodukten getrennten und validierten
78 Behältnissen erfolgt. Auf keinen Fall dürfen die Präparate während des Transports teilweise
79 oder vollständig auftauen. Die Plasma-Einheiten müssen in gefrorenem Zustand mit großer
80 Vorsicht behandelt werden, um Beschädigungen der Kunststoff-Behältnisse zu vermeiden.

81 Aufgetaute, resp. mit Aqua ad Injectabilia rekonstituierte Plasmapräparate sind zur
82 sofortigen Transfusion vorgesehen.

83 4.4 Anwendung: Allgemeine Grundsätze, Art der Anwendung, Dosierung, Indikationen*

84 4.4.1 Allgemeine Grundsätze

85 Prinzipiell ist eine Therapie mit Plasma indiziert, wenn

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

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

* vgl. Abschnitt 0.4

95 Die notfallmäßige Aufhebung des Effektes direkter oraler Antikoagulanzen (DOAC), der
96 Vitamin-K-Antagonisten, oder eines schweren Vitamin-K-Mangels sollte mit den hierbei
97 rascher und besser wirksamen Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) erfolgen.

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

101

Voraussetzungen für eine effiziente Therapie mit 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 und
- ◆ die Festlegung der Intervalle der Plasmaaustauschbehandlung.

102

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

- 105 ◆ Die signifikante Anhebung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren
106 erfordert die Transfusion großer Volumina. Die erforderliche Dosis wird durch die Gefahr
107 der Volumenüberladung häufig eingeschränkt.
- 108 ◆ Einige Gerinnungsfaktoren haben eine kurze biologische Halbwertszeit (FV: 12 bis 15 h,
109 FVII: 3 bis 6 h). Der Substitutionseffekt ist kurz, sodass Transfusionsintervalle von 4 bis
110 12 Stunden erforderlich sind, um hämostatisch wirksame Plasmaspiegel zu erreichen
111 und aufrechtzuerhalten.
- 112 ◆ Erworbene Koagulopathien können eine Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und
113 Inhibitoren durch Verbrauch und/oder Verlust oder eine Verdünnung, mit der Folge einer
114 zeitlich verkürzten und verminderten Wirksamkeit von Plasma, aufweisen.

115 4.4.2 Art der Anwendung

116 Die Transfusion erfolgt intravenös, möglichst peripher venös, unter Verwendung eines nach
117 Medizinproduktegesetz (MPG) bzw. Medizinproduktebetriebersverordnung (MPBVO)
118 zugelassenen Transfusionsgerätes mit Standardfilter (in der Regel Porengröße 170 bis 230
119 µm), um Gerinnsel zurückzuhalten. Mehrere Einheiten Plasma können über ein
120 Transfusionsbesteck innerhalb von 6 Stunden nach dem Auftauen der tiefgefrorenen sowie
121 Auflösen der lyophilisierten Präparate transfundiert werden. Gebrauchsfertigem Plasma darf
122 vom Anwender kein Medikament bzw. keine Infusionslösung beigefügt werden. Bei der Wahl
123 der Infusionsgeschwindigkeit und der Dosis muss die Gefahr der Hypervolämie, der
124 Unterkühlung und der Citratintoxikation berücksichtigt werden. Die Erwärmung des Plasmas
125 vor oder während der Transfusion mit dafür zugelassenen Geräten ist notwendig bei
126 Patienten mit

- 127 ◆ Massivtransfusion,
- 128 ◆ Unterkühlung vor Transfusion,
- 129 ◆ Kälteagglutininkrankheit,
- 130 ◆ hochtitrigen Kälteantikörpern,

- 131 ♦ Vasospasmus auf Kältereiz oder
 132 ♦ bei Früh- und Neugeborenen, Kindern.

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

140

141 **Tab. 4.4.2:** Verträglichkeit von Plasma in Abhängigkeit von der AB0-Blutgruppe des
 142 Empfängers

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

143

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

147 4.4.3 Dosierung

148 Die erforderliche Dosis wird wie folgt berechnet:

149

1 ml Plasma/kg Körpergewicht erhöht die Spiegel der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren oder den Quickwert: <ul style="list-style-type: none"> ♦ 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)

150

151 Beispiel: Patient mit Quickwert von 40 %; Zielwert: 60 % (Differenz: 20 %); Körpergewicht:
 152 75 kg; Dosis Plasma = 75 kg x 20 ml Plasma/kg = 1500 ml, entsprechend 6 Einheiten GFP
 153 zu 250 ml oder 8 Einheiten SDP zu 200 ml (Dosis aufgerundet).

154 In Präparaten der Blutgruppe 0 und A(2) liegen die Spiegel des FVIII und des von vWF im
 155 Durchschnitt um circa 25 % niedriger als in Plasma-Einheiten der Blutgruppen A(1), B oder
 156 AB. Bei Verwendung von SDP wird wegen des niedrigeren Gehalts an Gerinnungsfaktoren
 157 gegenüber GFP eine um circa 10 % höhere Dosis empfohlen.

158 Selbst hohe Plasmadosen bewirken lediglich einen moderaten Anstieg der Aktivitäten der
 159 Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren beim Empfänger [14]. Eine wirksame Anhebung der
 160 Aktivitäten an Gerinnungsfaktoren mit Plasma setzt daher eine ausreichend hohe Dosis
 161 voraus, die schnell appliziert werden muss: mindestens 30 ml/kg Körpergewicht [15],
 162 Infusionsgeschwindigkeit 30 bis 50 ml/min. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, schweren
 163 Lebererkrankungen oder kardiopulmonaler Insuffizienz ist die Plasmadosis wegen der
 164 Gefahr der Hypervolämie limitiert.

165 Die TTP kann mittels Plasmaaustausch wirksam behandelt werden. Hierbei entfernt die
 166 apparative Plasmapherese einen Großteil des Patientenplasmas, welcher durch GFP oder

167 SDP ersetzt wird. Der 1-fache oder 1,5-fache Plasmaaustausch erfordert Plasmadosen von
168 40 bzw. 60 ml/kg Körpergewicht. Auch bei Patienten mit schwerem FV- und FXI-Mangel,
169 sofern kein FXI-Konzentrat verfügbar ist, kann vor großen Operationen ein Plasmaaustausch
170 notwendig sein, um die FV- bzw. FXI-Spiegel auf hämostatisch wirksame Plasmaspiegel
171 anzuheben [16, 17].

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

176 Die Ursache der TTP ist häufig ein Mangel an ADAMTS13 oder ein Inhibitor gegen diese
177 Protease, deren Halbwertszeit 2 bis 4 Tage beträgt [18]. Bei der sehr seltenen kongenitalen
178 TTP sind in der Regel prophylaktische Plasmatransfusionen in zwei- bis vierwöchigen
179 Abständen ausreichend, um TTP-Episoden zu verhindern [19].

180 Ein klinisch relevanter Mangel an Plasmin-Inhibitor muss mit Antifibrinolytika behandelt
181 werden, da sich der Spiegel des Plasmin-Inhibitors mit Plasma nicht ausreichend anheben
182 lässt [20].

183 4.4.4 Indikationen

184 Für GFP liegen fast ausschließlich klinische und prospektiv-randomisierte Studien zur
185 Prophylaxe und Therapie von Blutungen unterschiedlicher Genese vor [21–25]. Diese
186 Studien haben als Zielgrößen z. B. die Effektivität von Plasma auf den perioperativen
187 Blutverlust, Gerinnungsparameter oder die Inzidenz des Multiorganversagens untersucht.
188 Komparatoren waren entweder eine Standardbehandlung ohne Plasma oder eine
189 Behandlung mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten.

190 4.4.4.1 Verlust- und Verdünnungskoagulopathie bei schwerem akutem Blutverlust

191 Ältere Kohortenstudien an Patienten, die sich großen operativen Eingriffen unterzogen,
192 zeigten eine Assoziation zwischen der Höhe des Blutverlusts und einem kritischen Abfall des
193 Fibrinogens. Überschritt der Blutverlust das 1-fache des zirkulierenden Blutvolumens,
194 konnten Fibrinogenspiegel < 100 mg/dl oder ein Quick-Wert < 50 % gemessen werden, die
195 als Grenzwerte für mikrovaskuläre Blutungen angesehen wurden [26–30]. Welcher
196 Fibrinogenspiegel in der akuten Blutung eine therapiepflichtige Hypofibrinogenämie
197 kennzeichnet und mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, ist noch Gegenstand der
198 wissenschaftlichen Diskussion [31].

199 Hinsichtlich der Behandlung blutender Patienten nach Trauma empfiehlt die europäische
200 Leitlinie zur Behandlung schwerer Blutungen und Gerinnungsstörung traumatisierter
201 Patienten auf der Basis retro- und prospektiver Studien, dass Plasma zur Behandlung von
202 Blutungen mit dem Ziel eingesetzt wird, die Prothrombin- und aktivierte partielle
203 Thromboplastinzeit (aPTT) unterhalb des 1,5-fachen des Normwertes zu halten. Erfolgt
204 dabei die Behandlung der schweren Blutung primär mit Plasma sollte GFP im Verhältnis von
205 mindestens 1:2 zu Erythrozytenkonzentraten transfundiert werden [32].

206 Aufgrund einer Reihe von Einflussgrößen sollte die Indikation zur Gerinnungstherapie,
207 entweder mit Plasma allein oder supplementierend mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, bei
208 anhaltendem und Kreislauf-relevantem Blutverlust frühzeitig gestellt werden [31]:

- 209 ♦ Der Blutverlust ist in der klinischen Routine schwer zu quantifizieren.
- 210 ♦ Bei raschem Blutverlust ist eine rasche Wiederherstellung des zirkulierenden
211 Blutvolumens sowie die Vermeidung einer Verdünnungskoagulopathie durch eine zu spät
212 einsetzende Gerinnungstherapie.
- 213 ♦ Verbrauch von Gerinnungsfaktoren an großen Wundflächen und/oder durch Disseminierte
214 intravasale Gerinnung (DIC) sowie Hypothermie und Azidose können die durch

215 kristalloide und ggf. kolloidale Volumenersatzmittel hervorgerufene
216 Verdünnungskoagulopathie verstärken [33, 34]

217 ♦ Quickwert, aPTT, Spiegel des gerinnbaren Fibrinogens (und Thrombozytenzahl) oder
218 auch viskoelastische Verfahren zur patientennahen Gerinnungsdiagnostik sind nicht
219 immer zeitgerecht verfügbar.

220 Die Indikationen für die Transfusion von Plasma, bei schwerem, akutem Blutverlust
221 vorzugsweise in Kombination mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, bestehen in der
222 Vermeidung einer Verdünnungskoagulopathie sowie Stillung der Blutung durch eine
223 suffiziente Behandlung oder Prophylaxe mikrovaskulärer Blutungen. Eine prophylaktische
224 Gabe von Plasma vor operativen Eingriffen, z. B. in der Herzchirurgie, bzw. diagnostischen
225 Interventionen oder zur präprozeduralen Korrektur von pathologischen Gerinnungswerten ist
226 nicht indiziert [21, 31, 32, 35].

227

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
Plasma soll nicht prophylaktisch postoperativ bei Patienten mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen transfundiert werden.	1 A

228

229 4.4.4.2 Lebererkrankungen

230 Schwere fortgeschrittene Lebererkrankungen stellen ein gerinnungsphysiologisch
231 vielgestaltiges Krankheitsbild dar, das mit einer erhaltenen Thrombinbildungskapazität trotz
232 abnormaler Gerinnungswerte als auch mit einer schweren Blutungsneigung aufgrund einer
233 Mindersynthese und/oder Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren,
234 Thrombozytopenien, Thrombozytopathien und Störungen der Fibrinolyse einhergehen kann
235 [36–38]. Als Maß für die Schwere der Blutungsneigung wird der Quickwert herangezogen,
236 der in Sekunden, in % der Norm, als Ratio (der Gerinnungszeiten des Patientenplasmas und
237 eines Normalplasmas) und als International Normalized Ratio (INR), wenn diese auch nicht
238 zur Beschreibung der Leberfunktion entwickelt wurde, angegeben werden kann. Bei
239 Lebererkrankungen sind nur die Angaben in % der Norm von Reagenz zu Reagenz
240 vergleichbar und sollten Angaben in Sekunden vorgezogen werden [39, 40].

241 Da nicht nur die Gerinnungsfaktoren, sondern auch die Inhibitoren vermindert zirkulieren,
242 ist die Blutungsneigung häufig geringer ausgeprägt, als es die Verminderung des
243 Quickwertes vermuten lässt [36, 41].

244 Für Patienten mit Lebererkrankungen gilt, dass die Veränderungen der
245 Gerinnungsparameter nicht nur mit einer Blutungsneigung, sondern bei rebalancierter
246 Hämostase im Gegensatz auch mit einer Thromboseneigung bei erhaltener
247 Thrombinsynthese einhergehen können [36, 42]. Aktuellen Leitlinien zufolge wird demnach
248 auch keine prophylaktische Plasma- oder Gerinnungsfaktorengabe vor diagnostischen
249 Eingriffen empfohlen (Ausnahme: Anlage einer Hirndrucksonde) [31, 42].

250 Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die sich einer Cholezystektomie, einer
251 laparoskopischen Cholezystektomie, einer Leberteilektomie oder anderen mittleren oder
252 schweren Operationen unterziehen müssen, besteht eine Assoziation zwischen Quickwert
253 und postoperativen Blutungen [43–46]. Ziel der Therapie mit Plasma ist nicht die Korrektur
254 abnormaler Gerinnungswerte, die schlecht mit der Thrombinbildung korrelieren, sondern die
255 Stillung einer eingetretenen Blutung. Die prophylaktische Gabe von Plasma ist (s. o.) vor
256 diagnostischen Prozeduren, kleineren Operationen (Parazentese oder einer
257 Thorakozentese) [47] oder auch vor der Anlage von zentralen Venenkathetern nicht
258 empfohlen [48].

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

260

261 4.4.4.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

262 Die DIC ist durch eine unspezifische Aktivierung des Gerinnungssystems gekennzeichnet,
 263 die sowohl einen thrombotischen (Ablagerung von fibrin- und plättchenreichen Thromben in
 264 der Mikrostrombahn aller Organe) als auch einen hämorrhagischen Phänotyp aufweisen
 265 kann [49]. Die Therapie der frühen Stadien der DIC besteht in der Gabe von
 266 Antikoagulanzen zur Unterbrechung der Gerinnungsaktivierung. Treten spontane Blutungen
 267 auf oder besteht ein hohes Blutungsrisiko, wird empfohlen, die Gabe von Antikoagulanzen
 268 zu beenden und eine Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und ggf.
 269 Plasma, je nach Schwere der Blutung, zu beginnen. Übereinstimmend weisen internationale
 270 Leitlinien darauf hin, dass eine Behandlung mit Plasma zur Prophylaxe von Blutungen nicht
 271 indiziert ist [50–52]. Ebenso sollte die Gabe von Plasma nicht allein auf der Grundlage
 272 pathologisch veränderter Gerinnungswerte erfolgen [51, 52].

273 Die Gabe von Plasma zum Volumenersatz oder zur Therapie der hämorrhagischen
 274 Verlaufsform einer Pankreatitis wird in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen [53, 54].

275

Plasma könnte bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Blutungszeichen transfundiert werden.	2 C
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+

276

277 4.4.4.4 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und adultes hämolytisch-
278 urämisches Syndrom (HUS)

279 Die TTP und das adulte HUS werden unter den mikroangiopathischen, hämolytischen
 280 Anämien (MHA) zusammengefasst. Die erworbene, lebensbedrohliche Form der TTP wird
 281 durch einen gegen die vWF-spaltende Protease ADAMTS13 inhibitorischen Autoantikörper
 282 verursacht. Daneben beruht die angeborene Form der TTP auf einem Mangel an
 283 ADAMTS13. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes erfolgt die Diagnosestellung
 284 zunächst klinisch und wird ergänzt durch die Untersuchung der ADAMTS13-Aktivität. Da
 285 zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Therapie die verschiedenen Krankheitsbilder TTP
 286 und HUS nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können, wird in allen Fällen schnell
 287 mit einem Plasmaaustausch begonnen [55, 56]. Der Plasmaaustausch entfernt die
 288 Antikörper gegen ADAMTS13 und ersetzt diesen. Der Plasmaaustausch führt zu einer
 289 Senkung der 2-Jahres-Mortalität auf 20 bis 30 % und ist der alleinigen Transfusion von
 290 Plasma deutlich überlegen [57–59].

- 291 ♦ Täglicher Austausch von 40 bis 60 ml/kg Körpergewicht, bis die Thrombozytenzahl >
 292 100/nl liegt, weiter ansteigt oder zumindest nicht mehr abfällt. Hierdurch konnte die 2-
 293 Jahres-Mortalität der akuten TTP von 95 % auf 20 bis 40 % gesenkt werden. Im

294 Gegensatz zum Plasmaaustausch vermindert die Plasmainfusion die Mortalität nicht
295 zufriedenstellend [58].

296 ◆ Rezidive erfordern erneuten täglichen Plasmaaustausch unter Gabe von
297 Immunsuppressiva, u. a. Rituximab [55].

298 ◆ Plasmainfusionen sind nur bei der sehr seltenen kongenitalen Form der TTP effektiv,
299 wenn im Stadium der Remission Rezidive verhindert werden sollen. Hierbei genügen
300 prophylaktische Infusionen von 5 bis 10 ml Plasma/kg Körpergewicht alle 2 bis 3
301 Wochen, bei einer biologischen Halbwertszeit von ADAMTS13 von 50 bis 80 Stunden
302 [56, 60].

303 ◆ In einer aktuellen Phase III-Studie senkte die zusätzliche Gabe des bivalenten
304 Nanobodies Caplacizumab bei Patienten unter Plasmapherese signifikant die TTP-
305 bedingte Mortalität und die Rezidivrate von 38,4 auf 4,2 % [61].

306

Ein täglicher Plasmaaustausch mit 40 bis 60 ml Plasma/kg Körpergewicht soll bei Patienten mit akuter thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) durchgeführt werden bis die Thrombozytenzahl > 100.000/µl liegt.	1 A
Bei Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) aufgrund schweren angeborenen Mangels an ADAMTS13 kann 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+

307

308 4.4.4.5 Hereditärer Faktor V-Mangel und Faktor XI-Mangel

309 Der schwere angeborene Faktor V (FV)-Mangel mit FV-Restaktivitäten unter 5 % ist eine
310 sehr seltene Erkrankung (geschätzte Prävalenz 1:1.000.000 [62]. Aktuell ist Plasma (GFP
311 oder SDP) das einzige Therapeutikum des FV-Mangels, da derzeit kein
312 Einzelfaktorenkonzentrat existiert. Empfehlungen einer aktuellen Leitlinie zur Behandlung
313 seltener Gerinnungsstörungen zufolge werden vor Operationen, invasiven Prozeduren und
314 bei schweren Blutungen 15 bis 20 ml Plasma/kg Körpergewicht infundiert, um einen
315 hämostatisch wirksamen FV-Spiegel von mindestens 15 bis 20 % aufrechtzuerhalten [63].
316 Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von FV (12 bis 15 h) wird bei schweren
317 Blutungen empfohlen, Plasma in 12-stündigen Intervallen zu transfundieren [64]. Fallberichte
318 zu erfolgreichen Therapien schwerer Blutungen und der Gefahr der Volumenüberladung sind
319 für den Plasmaaustausch, insbesondere bei Kindern [16, 65], beschrieben worden. In
320 Einzelfällen ist die erfolgreiche Behandlung von refraktären Blutungen mit der Gabe von
321 aktiviertem, rekombinanten FVII [66] und Thrombozytenkonzentraten berichtet worden, da
322 die α -Granula von Thrombozyten selber hohe Aktivitäten von FV enthalten [65]

323 Bei schwerem FXI-Mangel (FXI-Restaktivität < 5 %) und leichtem FXI-Mangel mit
324 schwerer Blutungsneigung wird die Gabe von 10 bis 15 IE/kg FXI-Konzentrat empfohlen.
325 FXI-Konzentrate sind in Deutschland nicht zur Behandlung zugelassen, werden jedoch in
326 internationalen Leitlinien empfohlen [63]. Es besteht ein thromboembolisches Risiko bei der
327 Anwendung von FXI-Konzentrat [67, 68]. Plasma wird in einer Dosis von 20 ml/kg
328 Körpergewicht infundiert, um einen hämostatischen Mindestspiegel von 20 % zu erreichen.
329 Zusätzlich wird die Gabe von Tranexamsäure empfohlen [63].

330 Wird der FXI-Mangel primär mit Plasma behandelt, sind wegen der langen biologischen
331 Halbwertszeit des FXI von ca. 60 Stunden in der Regel Plasmatransfusionen in 24-stündigen
332 Abständen ausreichend [64]. Bei leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung muss
333 Plasma transfundiert werden, wenn Tranexamsäure, Fibrinkleber oder Desmopressin
334 (DDAVP) zur Blutstillung nicht ausreichen.

335 Für kleinere Operationen bzw. Interventionen oder bei niedrigem Blutungsrisiko kann
 336 auch die alleinige antifibrinolytische Behandlung mit 15 bis 20 mg/kg Tranexamsäure
 337 erwogen werden [63].

338

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+
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 Faktor XI-Konzentrat zur Verfügung steht und lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z. B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika (Tranexamsäure) nicht ausreichen.	1 C+
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 Faktor XI-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.	1 C+

339

340 4.4.4.6 Spezielle Indikationen bei pädiatrischen Patienten

341 Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine häufige Ursache des akuten,
 342 dialysepflichtigen Nierenversagens im Kindesalter und wird beschrieben durch die Trias
 343 mikroangiopathische, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akute
 344 Nierenfunktionseinschränkung. Das HUS wird in etwa 90 % der Fälle durch eine Infektion mit
 345 Shigatoxin bildenden enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) ausgelöst [69].
 346 Prophylaktische Plasmainfusionen haben keinen günstigen Einfluss auf den Verlauf des
 347 HUS bei Kindern [70, 71]. Heute besteht beim atypischen HUS mit Eculizumab die
 348 Möglichkeit einer spezifischen komplementinhibierenden Therapie. Nur wenn Eculizumab
 349 nicht verfügbar ist, wird ein Plasmaaustausch, mit allerdings unklarer Datenlage, erwogen
 350 [72].

351 Bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndroms bei Neugeborenen mit Polyzythämie
 352 zeigt eine Hämodilution mit Plasma gegenüber Volumenersatzmitteln keinen Vorteil [73–75].

353 Erfolgt bei Neugeborenen oder Kleinkindern eine Operation mit kardiopulmonalem Bypass
 354 oder eine Membranoxygenierung, können Erythrozytenkonzentrate (EK) und Plasma und ggf.
 355 Thrombozytenkonzentrate als Prime-Lösung verwendet werden, da ein Missverhältnis
 356 zwischen dem Blutvolumen des Kindes und dem Füllvolumen der Maschine besteht. Die
 357 Additivlösung des EK wird dabei nach Zentrifugation für die Austauschbehandlung entfernt
 358 und das Erythrozytenpräparat mit kompatibelem Plasma auf den gewünschten Hämatokrit
 359 eingestellt. In einer prospektiven randomisierten Studie, in der Plasma mit Albumin zur
 360 Füllung der Herz-Lungen-Maschine verglichen wurde, ergab sich eine Tendenz zu
 361 geringerem Blutverlust in der Plasma-Gruppe [76]. Eine weitere, sehr kleine prospektive
 362 randomisierte Studie zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Plasma
 363 in der Prime-Lösung [77].

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

366

Plasma könnte bei Neugeborenen und Kleinkindern bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Membranoxygenierung als Prime-Lösung zusammen mit Erythrozytenkonzentraten verwendet werden.	2 C
Eine Austauschtransfusion soll bei Neugeborenen mit Erythrozytenkonzentraten und Plasma durchgeführt werden.	1 C+
Plasma soll nicht prophylaktisch bei Frühgeborenen transfundiert werden mit dem Ziel, intrazerebrale Blutungen zu verhindern.	1 A
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 Plasma durchgeführt werden.	1 B

367

368 4.4.4.7 Weitere mögliche Indikationen für die Therapie mit Plasma

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

372 Bei der Behandlung eines Guillain-Barré-Syndrom kann gemäß einer aktuellen Cochrane-
373 Analyse eine Plasmaaustausch-Behandlung im Vergleich zur ausschließlich supportiven
374 Therapie im Hinblick auf die volle Wiederherstellung der Muskelkraft nach einem Jahr von
375 Vorteil sein [78]. Der Effekt war mit der alleinigen Gabe von Immunglobulinen vergleichbar
376 [79].

377 4.4.4.8 Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma

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

380

381 Tab. 4.4.4.8: Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma

Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma sind:	
<ul style="list-style-type: none"> • Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie [80–82] 	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 cumarininduzierte Blutung • Notfälle bei fehlender rechtzeitiger Verfügbarkeit von Konzentraten oder bei Kontraindikationen gegen Konzentrate • Hämostasestörungen, die mit Plasma grundsätzlich nicht wirksam behandelt werden können: Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Hyperfibrinolyse 	1 C+

382

383 4.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

384 Bei Plasmaunverträglichkeit und nachgewiesenem IgA-Mangel ist Plasma kontraindiziert. Bei
385 dem nicht seltenen hereditären IgA-Mangel (Prävalenz 1:650) können Anti-IgA-Antikörper

386 vorliegen, die mit anaphylaktischen Reaktionen nach Applikation IgA-haltiger Blutprodukte in
387 Verbindung gebracht wurden. Der Zusammenhang ist jedoch umstritten [83].

388 4.6 Unerwünschte Wirkungen

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

395 Die Gefahr der Volumenüberladung besteht insbesondere bei Patienten mit Nieren- und
396 kardiopulmonaler Insuffizienz, Lebererkrankungen sowie bei Früh- und Neugeborenen.
397 Weitere Angaben zur transfusionsassoziierten Volumenüberladung (transfusion associated
398 circulatory overload, TACO) siehe Kapitel 11.

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

403 Weitere Angaben, insbesondere zur transfusionsinduzierten akuten Lungeninsuffizienz
404 (Transfusion-related acute lung injury, TRALI), siehe Kapitel 11.

405 4.7 Dokumentation

406 Für Plasma zur therapeutischen Anwendung besteht patienten- und produktbezogene
407 Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

408 4.8 Literatur

- 409 1. Paul-Ehrlich Institut: Liste der in Deutschland zugelassenen Plasmapräparate.
410 [www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/blutkomponenten-zur-](http://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/blutkomponenten-zur-transfusion/plasmen/plasmen-node.htm)
411 [transfusion/plasmen/plasmen-node.htm](http://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/blutkomponenten-zur-transfusion/plasmen/plasmen-node.htm) (last accessed on 14 August 2019).
- 412 2. Hellstern P, Bach J, Haubelt H, Hitzler WE, Mathis S, Vogt A: The impact of the
413 intensity of serial automated plasmapheresis and the speed of deep-freezing on the quality of
414 plasma. *Transfusion* 2001; 41(12): 1601–5.
- 415 3. Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K: Manufacture and in vitro
416 characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang* 1992; 63(3): 178–
417 85.
- 418 4. Hellstern P: Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr*
419 *Opin Hematol* 2004; 11(5): 346–50.
- 420 5. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, et al.: Photochemical treatment of plasma with
421 amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining
422 coagulation function. *Transfusion* 2006; 46(7): 1168–77.
- 423 6. Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P: The quality of plasma collected by
424 automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion*
425 2005; 45(3): 427–32.
- 426 7. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur
427 Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): in der jeweils gültigen Fassung.

- 428 8. Hellstern P, Haubelt H: Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-
429 inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and
430 therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1: S3-8.
- 431 9. Yarranton H, Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ: Comparison of von
432 Willebrand factor antigen, von Willebrand factor-cleaving protease and protein S in blood
433 components used for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med*
434 2004; 14(1): 39-44.
- 435 10. Schlenke P, Hervig T, Isola H, et al.: Photochemical treatment of plasma with
436 amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. *Transfusion*
437 2008; 48(4): 697-705.
- 438 11. Cinqualbre J, Kientz D, Remy E, Huang N, Corash L, Cazenave JP: Comparative
439 effectiveness of plasma prepared with amotosalen-UVA pathogen inactivation and
440 conventional plasma for support of liver transplantation. *Transfusion* 2015; 55(7): 1710-20.
- 441 12. Bux J, Dickhörner D, Scheel E: Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-
442 donor plasma. *Transfusion* 2013; 53(12): 3203-9.
- 443 13. Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al.: French lyophilized plasma versus fresh frozen
444 plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label
445 trial. *J Thromb Haemost* 2018; 16(3): 481-9.
- 446 14. Kujovich JL: Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21(3):
447 563-87.
- 448 15. Chowdary P, Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW: Efficacy
449 of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of
450 haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125(1): 69-73.
- 451 16. Baron BW, Mittendorf R, Baron JM: Presurgical plasma exchange for severe factor V
452 deficiency. *J Clin Apher* 2001; 16(1): 29-30.
- 453 17. Nováková IR, van Ginneken CA, Verbruggen HW, Haanen C: Factor XI kinetics after
454 plasma exchange in severe factor XI deficiency. *Haemostasis* 1986; 16(1): 51-6.
- 455 18. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B: Recovery and half-life of von
456 Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic
457 thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999; 81(1): 8-13.
- 458 19. Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B: Treatment of
459 thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2006; 90(4): 245-54.
- 460 20. Favier R, Aoki N, Moerloose P de: Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a
461 review. *Br J Haematol* 2001; 114(1): 4-10.
- 462 21. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, et al.: Fresh frozen plasma for cardiovascular
463 surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7): CD007614.
- 464 22. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al.: Prehospital Plasma during Air Medical
465 Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 379(4):
466 315-26.
- 467 23. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al.: Reversal of trauma-induced coagulopathy
468 using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-
469 centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(6): e258-e271.
- 470 24. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al.: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin
471 complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a
472 randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11): 1234-43.
- 473 25. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al.: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex
474 concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists
475 (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 566-73.

- 476 26. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD: Blood component supplementation
477 during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993; 34(4): 481-
478 5; discussion 485-7.
- 479 27. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major
480 blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81(2): 360–5.
- 481 28. Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused
482 patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96(6): 770–3.
- 483 29. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell
484 replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 839–45.
- 485 30. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss:
486 dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80(2): 336–42.
- 487 31. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe
488 perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First
489 update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
- 490 32. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of
491 major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23(1): 98.
- 492 33. Erber WN, Perry DJ: Plasma and plasma products in the treatment of massive
493 haemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(1): 97–112.
- 494 34. Hardy J-F, Moerlose P de, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion.
495 *Vox Sang* 2005; 89(3): 123–7.
- 496 35. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al.: 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient
497 blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32(1): 88–
498 120.
- 499 36. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al.: Evidence of normal thrombin generation
500 in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41(3): 553–8.
- 501 37. Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*
502 2011; 365(2): 147–56.
- 503 38. Verbeek TA, Stine JG, Saner FH, Bezinover D: Hypercoagulability in End-stage Liver
504 Disease: Review of Epidemiology, Etiology, and Management. *Transplant Direct* 2018; 4(11):
505 e403.
- 506 39. Kovacs M: International normalised ratio and liver impairment. *Lancet* 2002; 359(9318):
507 1695.
- 508 40. Robert A, Chazouillères O: Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity
509 percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24(6): 1392–4.
- 510 41. Matsushita T, Saito H: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver
511 disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9):
512 2066–7.
- 513 42. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al.: EASL Clinical Practical Guidelines on the
514 management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66(5): 1047–81.
- 515 43. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB: Cholecystectomy in cirrhotic patients: a
516 formidable operation. *Am J Surg* 1982; 143(1): 55–60.
- 517 44. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29(6):
518 1617–23.
- 519 45. Martin RCG, Jarnagin WR, Fong Y, Biernacki P, Blumgart LH, DeMatteo RP: The use
520 of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a
521 standard for transfusion? *J Am Coll Surg* 2003; 196(3): 402–9.

- 522 46. Schiff J, Misra M, Rendon G, Rothschild J, Schwaitzberg S: Laparoscopic
523 cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2005; 19(9): 1278–81.
- 524 47. McVay PA, Toy PT: Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in
525 patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31(2): 164–71.
- 526 48. Fisher NC, Mutimer DJ: Central venous cannulation in patients with liver disease and
527 coagulopathy--a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999; 25(5): 481–5.
- 528 49. Thachil J: Disseminated Intravascular Coagulation: A Practical Approach.
529 *Anesthesiology* 2016; 125(1): 230–6.
- 530 50. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International
531 Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;
532 43(3): 304–77.
- 533 51. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al.: Guidance for diagnosis and treatment of
534 disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from
535 three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4): 761–7.
- 536 52. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management
537 of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology.*
538 *Br J Haematol* 2009; 145(1): 24–33.
- 539 53. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN: American
540 Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute
541 Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 1096–101.
- 542 54. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based
543 guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(4 Suppl 2): e1-
544 15.
- 545 55. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of
546 thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J*
547 *Haematol* 2012; 158(3): 323–35.
- 548 56. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al.: Diagnostic and treatment guidelines for
549 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017; 106(1): 3–
550 15.
- 551 57. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS: Improved survival in thrombotic
552 thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N*
553 *Engl J Med* 1991; 325(6): 398–403.
- 554 58. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: Comparison of plasma exchange with
555 plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian*
556 *Apheresis Study Group.* *N Engl J Med* 1991; 325(6): 393–7.
- 557 59. Shepard KV, Bukowski RM: The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura
558 with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin Hematol* 1987;
559 24(3): 178–93.
- 560 60. Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J*
561 *Thromb Haemost* 2005; 3(8): 1663–75.
- 562 61. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al.: Caplacizumab Treatment for Acquired
563 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 335–46.
- 564 62. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F: Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*
565 2004; 104(5): 1243–52.
- 566 63. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al.: Guideline for the diagnosis and
567 management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre
568 Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in
569 Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(3): 304–26.

- 570 64. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al.: The rare coagulation disorders--
571 review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre
572 Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593–628.
- 573 65. Huang JN, Koerper MA: Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia* 2008;
574 14(6): 1164–9.
- 575 66. González-Boullosa R, Ocampo-Martínez R, Alarcón-Martín MJ, Suárez-Rodríguez M,
576 Domínguez-Viguera L, González-Fajo G: The use of activated recombinant coagulation
577 factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V
578 deficiency. *Haemophilia* 2005; 11(2): 167–70.
- 579 67. Batty P, Honke A, Bowles L, et al.: Ongoing risk of thrombosis with factor XI
580 concentrate: 5 years experience in two centres. *Haemophilia* 2015; 21(4): 490–5.
- 581 68. Ling G, Kagdi H, Subel B, Chowdary P, Gomez K: Safety and efficacy of factor XI (FXI)
582 concentrate use in patients with FXI deficiency: a single-centre experience of 19 years.
583 *Haemophilia* 2016; 22(3): 411–8.
- 584 69. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (Federführung): S2k Leitlinie Hämolytisch-
585 urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF Registernummer 166/002.
586 [www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002l_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002l_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11_1.pdf)
587 [Syndrom_2016-11_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002l_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11_1.pdf) (last accessed on 14 August 2019).
- 588 70. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J: Treatment of the
589 childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled
590 trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 1988; 2(3): 279–85.
- 591 71. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, et al.: Plasma infusion for hemolytic-uremic
592 syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1988; 112(2): 284–90.
- 593 72. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al.: An international consensus approach to the
594 management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1):
595 15–39.
- 596 73. Deorari AK, Paul VK, Shreshta L, Singh M: Symptomatic neonatal polycythemia:
597 comparison of partial exchange transfusion with saline versus plasma. *Indian Pediatr* 1995;
598 32(11): 1167–71.
- 599 74. Krishnan L, Rahim A: Neonatal polycythemia. *Indian J Pediatr* 1997; 64(4): 541–6.
- 600 75. Supapannachart S, Siripoonya P, Boonwattanasoontorn W, Kanjanavanit S: Neonatal
601 polycythemia: effects of partial exchange transfusion using fresh frozen plasma, Haemaccel
602 and normal saline. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 Suppl 1: 82-86.
- 603 76. Oliver WC, Beynen FM, Nuttall GA, et al.: Blood loss in infants and children for open
604 heart operations: albumin 5% versus fresh-frozen plasma in the prime. *Ann Thorac Surg*
605 2003; 75(5): 1506–12.
- 606 77. McCall MM, Blackwell MM, Smyre JT, et al.: Fresh frozen plasma in the pediatric pump
607 prime: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(3): 983-7; discussion 987.
- 608 78. Chevret S, Hughes RA, Annane D: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome.
609 *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001798.
- 610 79. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré
611 syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(7): CD002063.
- 612 80. Alexander JW, Ogle CK, Stinnett JD, White M, MacMillan BG, Edwards BK: Fresh-
613 frozen plasma vs. plasma protein derivative as adjunctive therapy for patients with massive
614 burns. *J Trauma* 1979; 19(7): 502–11.
- 615 81. Bocanegra MC, Bazan AA, Velarde NZ, Carpio MT: Clinical evaluation of the
616 administration of large volumes of plasma in the treatment of severely burned children.
617 *Surgery* 1978; 83(5): 558–64.

- 618 82. Boughton BJ, Simpson A, Baar S, Ala F, Casson J, Gower J: The concentration of
619 plasma fibronectin in burns patients treated with fresh frozen plasma or plasma protein
620 fraction. Resuscitation 1984; 12(1): 41–5.
- 621 83. Gilstad CW: Anaphylactic transfusion reactions. Curr Opin Hematol 2003; 10(6): 419–
622 23.
- 623

VERTRAULICH

1 5 Humanalbumin (HA)

2 5.1 Herstellung

3 HA wird mittels alkoholischer Fällungsverfahren [1] aus humanem Poolplasma gewonnen.
4 Zur Pathogeninaktivierung wird Albumin mindestens 10 Stunden bei + 60 °C pasteurisiert
5 (siehe auch Europäisches Arzneibuch).

6 5.1.1 Qualitätskriterien

7 HA-Lösungen sind sterile Präparationen humaner Plasmaproteine, die entsprechend der
8 Monographie „Albuminlösung vom Menschen“ nach dem Europäischen Arzneibuch einen
9 Mindestanteil von 95 % Albumin enthalten müssen. Die verfügbaren Präparationen weisen
10 neben Albumin eine Natriumkonzentration zwischen 87 und 160 mmol/l und eine
11 Kaliumkonzentration unter 2 mmol/l auf. Als Stabilisatoren werden Natriumoctanoat bis 19,3
12 mmol/l und Acetyltryptophan bis 17,4 mmol/l eingesetzt. Alle zur Verfügung stehenden
13 Albumine enthalten weniger als 200 µg/l Aluminium.

14 Albuminlösungen sind frei von Isoagglutininen und Blutgruppensubstanzen und können
15 unabhängig von der Blutgruppe des Empfängers appliziert werden. Sie enthalten keine
16 Sauerstoffträger, Gerinnungsfaktoren oder Antikörper. Albuminpräparationen gelten auf
17 Grund des Herstellungsprozesses und der damit verbundenen Pathogeninaktivierung als
18 infektionssicher.

19 5.2 Wirksame Bestandteile

20 HA-Lösungen werden als hyponkotische (4%ige), isoonkotische (5%ige) und
21 hyperonkotische (20%ige bzw. 25%ige) Infusionslösungen hergestellt. Hauptwirkbestandteil
22 ist menschliches Albumin mit einem Molekulargewicht von ca. 66 KD, bestehend aus 584
23 Aminosäuren bekannter Sequenz. Präparationen zum klinischen Gebrauch können neben
24 Monomeren auch Dimere und in geringen Mengen Polymere des Albumins enthalten.
25 Wegen der in Albuminpräparationen enthaltenen unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen
26 sind Kontrollen des Wasser- und Elektrolytstatus, insbesondere bei Gabe großer Mengen,
27 erforderlich. Entsprechend Europäischem Arzneibuch ist ein Gehalt von maximal 10 %
28 Polymeren und Aggregaten zulässig.

29 5.3 Physiologische Eigenschaften und Funktion

30 Der Referenzbereich der Plasmakonzentration des Albumins liegt zwischen 33 und 52 g/l.
31 Die Synthese von Albumin findet ausschließlich in der Leber statt. Die normale Syntheserate
32 von Albumin beträgt ca. 0,2 g/kg KG/d. Als regulierender Faktor für die Albuminsynthese in
33 der Leber wird der extravasale kolloidosmotische Druck (KOD) angesehen. Bei exogener
34 Zufuhr kolloidonkotischer wirksamer Substanzen, d. h. natürlicher wie künstlicher Kolloide,
35 kommt es zu einer Hemmung der Albuminsynthese [2]. Eine dauerhafte Normalisierung der
36 Albuminkonzentration kann nur durch eine suffiziente Ernährungstherapie erreicht werden.

37 Unter physiologischen Verhältnissen besteht ein Fließgleichgewicht zwischen Synthese
38 und Abbau von Albumin. Dabei ist die Albuminmenge, die täglich abgebaut wird, der
39 Plasmakonzentration proportional, d. h. es wird täglich ein fester Prozentsatz von ca. 10%
40 des Plasmaalbumingehaltes metabolisiert [3, 4]. Die Halbwertszeit verändert sich umgekehrt
41 proportional zur Plasmaalbuminkonzentration, d. h. mit sinkendem Albumingehalt verlängert
42 sich die Halbwertszeit. Umgekehrt steigt bei Zufuhr von Albumin die Abbaurate von Albumin.
43 Verantwortlich für diese homöostatische Regulation von Albumin, wie im Übrigen auch von
44 Serum-IgG, die beide mit bis zu 23 Tagen auch die längste Halbwertszeit aller
45 Serumproteine aufweisen, ist der neonatale Fc Rezeptor FcRn, auch Brambell Rezeptor
46 genannt [5, 6]. Es handelt sich dabei um ein MHC-Klasse I ähnliches Membranmolekül auf
47 Endothel- und Darmepithelzellen, das HA und IgG an unterschiedlichen Positionen bindet

48 und kontinuierlich in Pinozytische Vesikel aufnimmt, um die beiden Serumproteine so vor
49 rascher Degradation zu schützen [7]. Die Pinozytosevesikel mit an FcRn gebundenem
50 Albumin werden entweder durch Transzytose in den Extrazellularraum entlassen oder in die
51 Blutbahn zurückbefördert [8]. Da die Bindekapazität der FcRn begrenzt ist, nimmt bei
52 ansteigenden Serumkonzentrationen von Albumin die ungebundene Molekülzahl zu,
53 entsprechend steigt ihre katabole Rate exponentiell an [9].

54 Die Verteilung von Albumin im Organismus entspricht einem Zweikompartimentenmodell,
55 wobei ca. 40 % auf den intravasalen Flüssigkeitsraum (IZFR) und ca. 60 % auf den
56 extravasalen Flüssigkeitsraum (EZFR) entfallen [3, 10, 11]. Die Gleichgewichtseinstellung
57 zwischen Plasma und interstitiellem Raum erfolgt in unterschiedlichen Geschwindigkeiten
58 entsprechend den beiden Subkompartimenten des extravaskulären Albuminpools [12]. Der
59 Gesamtaustausch zwischen intra- und extravasalem Flüssigkeitsraum beträgt ca. 5 % der
60 intravasalen Albuminmenge pro Stunde (transcapillary escape rate). Die transkapilläre
61 Austauschrate von Albumin ist bei arterieller Hypertonie, beim Myxödem, bei
62 Verbrennungen, Leberzirrhose und diabetischer Mikroangiopathie erhöht [13, 14].

63 Die physiologische Funktion von Albumin beinhaltet:

- 64 1. Volumenwirkung (kolloidonkotischer Effekt)
- 65 2. Transportfunktion.

66 **Volumenwirkung (kolloidonkotischer Druck [KOD])**

67 Albumin besitzt eine Wasserbindungskapazität von ca. 18 ml/g, eine intravasale
68 Verweildauer von ca. 4 Stunden bei physiologischer Kapillarpermeabilität [12] sowie eine in-
69 vivo-Halbwertszeit von ca. 18 bis 21 Tagen [3, 4, 12]. Bei gleicher Konzentration ist die
70 onkotische Wirkung des Albumins etwa 2 ½-mal größer als diejenige der Globuline, welche
71 ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 170 KD aufweisen [15]. Obwohl Albumin
72 nur etwa 50 bis 60 % des Gesamtproteingehaltes des Plasmas ausmacht, bestimmt es zu
73 etwa 80 % den intravasalen KOD.

74 **Transportfunktion**

75 Infolge seiner hohen Nettoladung besitzt Albumin eine gute Bindungsfähigkeit, u. a. für
76 Wasser, Kalzium, Natrium sowie für Spurenelemente. Auch für Fettsäuren, Bilirubin und
77 Hormone sowie viele Arzneimittel ist Albumin ein wichtiges Transportprotein. Diese
78 Transporteigenschaften sind zwar physiologisch und pharmakologisch von Bedeutung, für
79 eine therapeutische Gabe von HA ergibt sich allenfalls ein sinnvoller Einsatz zur Bindung von
80 Bilirubin und damit Reduktion des Phototherapie- und Blutaustauschbedarfs bei schwerer
81 Neugeborenenhyperbilirubinämie [16–18].

82 5.4 Lagerung, Verwendbarkeit, Packungsgrößen

83 Die Lagerung von menschlichen Albuminzubereitungen erfolgt, vor Licht geschützt, bei
84 Raumtemperatur, jedoch nicht über + 25 °C. Eine Lagerung von vorgewärmten Lösungen ist
85 nicht möglich.

86 HA-Lösungen können peripher oder zentralvenös appliziert werden und werden allgemein
87 gut vertragen. HA ist als 4%ige, 5%ige, 20%ige und 25%ige Lösung in Ampullen,
88 Polyethylenbeuteln oder Glasflaschen in Deutschland zugelassen.

89 5.5 Indikationen

90 Der klinische Einsatz von Albumin kann aus seinen physiologischen Funktionen abgeleitet
91 werden. Mögliche Anwendungsgebiete sind:

- 92 1. Hypovolämie
- 93 2. Hypalbuminämie

94 3. Sonstige Anwendungsgebiete.

95 5.5.1 Therapie der Hypovolämie

96 Im Folgenden werden mögliche Einsatzgebiete von HA zum Volumenersatz unter den
97 jeweiligen besonderen Rahmenbedingungen vorgestellt.

98 5.5.1.1 Volumenersatz in der perioperativen Phase

99 Zur Gabe von Albumin als Volumenersatz in der perioperativen Phase liegen drei Cochrane-
100 Analysen [19–21] und zwei systematische Reviews [22, 23] vor, in denen Albumin
101 gegenüber kristalloiden bzw. einem anderen kolloidalen Volumenersatz untersucht wurde.
102 Ein Vor- oder Nachteil der Gabe von Albumin in Bezug auf die Mortalität konnte nicht gezeigt
103 werden.

104 In einem Review wurde ein Morbiditätsvorteil (Nierenfunktion, gastrointestinale
105 Ödembildung) für die Gabe von hyperonkotischem Albumin (20%ig) gesehen [23]. Die S3-
106 Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ gibt keine Empfehlung zum
107 bevorzugten Einsatz einer Kolloid-Gruppe [24]. Demnach können aufgrund der niedrigen
108 Ereignisraten zu dem Endpunkt „Sterblichkeit“ und unzureichender Daten zu wesentlichen
109 Morbiditätsendpunkten aus der Literatur keine Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz
110 einer Kolloid-Gruppe (HA, Gelatine und Hydroxyethylstärke [HES]) abgeleitet werden.

111

Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim Erwachsenen in der perioperativen Phase eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.	1 B
--	-----

112

113 5.5.1.2 Volumenersatz bei nichtseptischen, kritisch kranken Patienten

114 Zur Beurteilung, ob HA zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen
115 Stabilisierung des erwachsenen, nicht septischen Intensiv-Patienten eingesetzt werden soll,
116 sind die folgenden Referenzen in die Bewertung einbezogen worden: [22, 25–39] und [40].
117 Es wird auch auf die Metaanalysen der Cochrane Collaboration [33, 34, 41] Bezug
118 genommen.

119 Das Consensus Statement der ESICM Task Force von 2012 [33] und zwei Metaanalyse
120 der Cochrane Collaboration [34, 41] zeigen in Bezug auf Mortalität keinen Vorteil für die
121 Therapie mit HA im Vergleich zu der Gabe von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen. Die
122 S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfiehlt grundsätzlich
123 zunächst einen Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen [24]. Wenn dieses Vorgehen
124 allerdings nicht zum Ziel führt, wird in dieser – gegenwärtig in Überarbeitung befindlichen –
125 Leitlinie mit vergleichsweise geringem Empfehlungsgrad auch die Indikation für den Einsatz
126 von HA gesehene: „Wenn nach Einschätzung des Arztes eine akute Hypovolämie allein mit
127 Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, kann darüber hinaus (...)“
128 Humanalbumin zum Einsatz kommen.“

129

Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen, nichtseptischen, kritisch kranken Patienten eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.	1 A
---	-----

130

131 5.5.1.3 Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten

132 Der Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten soll gemäß S3-Leitlinie zur
133 intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen zunächst mit kristalloiden Lösungen
134 erfolgen [24]. Gleichwohl empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2010 [42]

135 Albumin zum Volumenersatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock als
 136 Expertenempfehlung. Auch die S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie empfiehlt den
 137 Einsatz von Gelatine und HA, wenn nach Einschätzung des Arztes eine akute Hypovolämie
 138 allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann [24]. Die Guideline der
 139 Surviving Sepsis Campaign 2017 bewertet die Gabe von HA bei Patienten mit schwerer
 140 Sepsis bzw. septischem Schock und fortgesetztem Infusionsbedarf zur Erhaltung eines
 141 ausreichenden Mitteldrucks mit einer sehr schwachen Empfehlung der Stärke 2 C [43].
 142 Aktuelle Metaanalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Delaney et al. zeigen
 143 einen Vorteil für die hämodynamische Stabilisierung septischer Patienten mit Albumin (OR
 144 0.82; Konfidenzintervall 0,67-1,0; p = 0,047) [26]. Zwei prospektiv randomisierte Studien
 145 zeigten für die mit HA behandelten Patienten keinen Vorteil in Hinsicht auf eine reduzierte
 146 Sterblichkeit gegenüber kristalloiden Lösungen [44, 45]. Zu einer ähnlichen Einschätzung
 147 kommen Patel und Koautoren in einer Metaanalyse zum Einsatz von HA bei erwachsenen
 148 Patienten mit Sepsis [46]. Obgleich die Sicherheit gemäß der Analyse gegeben ist, konnte
 149 ein Beleg für die Wirksamkeit in der zusammenfassenden Analyse der 16 eingeschlossenen
 150 Studien an über 4000 Patienten in Hinblick auf einen Überlebensvorteil nicht geführt werden.
 151

Humanalbumin soll zum Einsatz kommen, wenn mit kristalloiden Lösungen keine ausreichende hämodynamische Stabilisierung erzielt werden kann.	1 B
---	-----

152
 153 Die aktuelle S2K-Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ hält fest, dass
 154 eine therapeutische Überlegenheit von kristalloider oder kolloidaler Lösung nicht eindeutig
 155 belegt werden konnte [47]. Sie weisen darauf hin, dass auf die Verwendung von
 156 unbalancierten Kristalloiden wie NaCl 0,9 % oder normale Ringerlösung über den ersten
 157 Volumenbolus hinaus im septischen Schock verzichtet werden sollte. Als balancierte
 158 Kristalloide eignen sich Lösungen mit physiologischem Chloridgehalt (110 mmol/l) und
 159 weiteren Anionen in Form von z. B. Azetat oder Malat. HA wird in jener Leitlinie gleichwohl
 160 überhaupt nicht adressiert.

161 5.5.1.4 Volumenersatz beim Verbrennungspatienten

162 Systematische Review-Arbeiten aus der Cochrane Datenbank und randomisierte klinische
 163 Studien belegen keinen Effekt der Gabe von Albumin oder anderer kolloidaler Lösungen zum
 164 Volumenausgleich auf die Mortalität bei der Akutbehandlung von Schwerbrandverletzten im
 165 Vergleich zur Infusion von kristalloiden Lösungen [19, 20, 22, 34, 48]. Die aktuellen Leitlinien
 166 der European Burn Association sprechen sich für einen Verzicht auf die Therapie mit
 167 Kolloiden innerhalb der ersten Stunden der Behandlung aus [49].

Humanalbumin soll bei Verbrennungs-Patienten in den ersten 24 Stunden nicht zur hämodynamischen Stabilisierung gegeben werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.	1 A
---	-----

168
 169
 170 Die Bedeutung der Albumingabe bei der Langzeitbehandlung von Brandverletzten zur
 171 Substitution bei Hypoalbuminämie lässt sich auf Basis der publizierten Daten nicht eindeutig
 172 bewerten [22, 48]. Zwei aktuelle Metaanalysen kommen hinsichtlich der Mortalität zu
 173 unterschiedlichen Einschätzungen [50, 51]. Eine prophylaktische Gabe zur Aufrechterhaltung
 174 des physiologischen Serumalbuminspiegels zeigte keinen Einfluss auf Mortalität und
 175 Morbidität [52–54].

176 Die S2K-Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ empfehlen
 177 bei hämodynamischer Instabilität unter angemessener Therapie mit kristalloiden Lösungen
 178 oder bei übermäßigem Flüssigkeitsbedarf die Gabe von Albumin zu erwägen, um im Verlauf
 179 der Verbrennungsbehandlung eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden [55].

180

In der weiteren Behandlung von Verbrennungs-Patienten, insbesondere bei hämodynamischer Instabilität unter angemessener Kristalloidtherapie oder übermäßigem Flüssigkeitsbedarf, sollte die Gabe von Humanalbumin erwogen werden.	1 C
---	-----

181

182 5.5.1.5 Volumenersatz beim Trauma-Patienten

183 Zur hämodynamischen Stabilisierung von Traumapatienten sind neben der S3-Leitlinie zur
184 Polytrauma/Schwerverletztenbehandlung [56] die folgenden Arbeiten einbezogen worden:
185 [17, 36, 57, 58] und [59]. Zusätzlich wurden Daten einer Subgruppenanalyse der
186 Traumapatienten der SAFE-Studie zur Beurteilung herangezogen [57].

187 Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration von 2011 [34] zeigen keinen
188 Überlebensvorteil der Albumin-behandelten Trauma-Patienten (konsistente Ergebnislage von
189 drei prospektiv-randomisierten Traumastudien und einer quasi-randomisierten Studie).

190 Dies wird unterstützt durch die tendenziell höhere Sterblichkeit der in die SAFE-Studie
191 eingeschlossenen Traumapatienten (13,6 % vs. 10,0 %, $p = 0.06$), die mit Albumin zur
192 hämodynamischen Stabilisierung behandelt wurden. In dieser Studie wurde das in
193 Deutschland nicht übliche hyponkotische HA (4 %) eingesetzt. Auch die systematischen
194 Reviews [36, 57, 58] und [59] weisen konsistent keinen Überlebensvorteil für Albumin-
195 behandelte Patienten nach, wobei in den systematischen Reviews bzw. Metaanalysen von
196 Groeneveld [30], Heier [60], Vincent [22] und Wilkes [61] in der Gruppenallokation nicht strikt
197 zwischen Trauma- und chirurgischen Patienten unterschieden wurde, so dass ein
198 letztendlicher Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

199 Unter Berücksichtigung dieser Daten und aufgrund logistischer Gründe (Glasflaschen,
200 Dokumentation, Temperaturanforderungen) empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie zur
201 Polytrauma bzw. Schwerverletzten-Behandlung auf den Einsatz von HA zur präklinischen
202 Volumentherapie zu verzichten [56].

203

Humanalbumin soll nicht zur präklinischen Volumentherapie beim Trauma-Patienten eingesetzt werden.	1 B
--	-----

204

205 5.5.1.6 Volumenersatz bei Schwangeren

206 Für alle Volumenersatzmittel, einschließlich HA, liegen nur begrenzt Erfahrungen bei
207 Schwangeren vor. Die schwere Hypovolämie während einer Schwangerschaft, z. B. im
208 Rahmen eines operativen Eingriffs, stellt grundsätzlich eine mögliche Indikation für Albumin
209 dar. Für die Korrektur einer Hypovolämie während der Entbindung, z. B. während einer
210 Sectio caesarea, und zur Prävention einer Hypotension im Zusammenhang mit der
211 Durchführung einer Regionalanästhesie ist die Datenlage zu Albumin spärlich [62, 63].
212 Demgegenüber ist der Einsatz synthetischer kolloidaler Volumenersatzmittel oder
213 kristalloider Lösungen in der Literatur besser belegt [62, 64, 65]. Bei Kontraindikationen für
214 synthetische Kolloide oder Überschreitung der Dosisobergrenzen für Kolloide kann Albumin
215 erwogen werden.

216

Die Gabe von Humanalbumin zur Vermeidung einer Hypotension bei der Durchführung eines Regionalanästhesieverfahrens im Rahmen einer Sectio caesarea wird nicht empfohlen.	2 B
--	-----

217

218 5.5.1.7 Volumenersatz in der Herzchirurgie

219 Zum Ausgleich einer Hypovolämie und hämodynamischen Stabilisierung in der Herzchirurgie
220 sowie zur Vorfüllung (Priming) der Herz-Lungen-Maschine werden die S3-Leitlinie zur
221 intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten [66] und die folgenden
222 Einzelstudien einbezogen: [13, 67] und [68]. Diese untersuchten den Effekt eines Albumin-
223 vs. Non-Albumin-basierten Primings der Herz-Lungen-Maschine auf das Outcome
224 herzchirurgischer Patienten, wie Abnahme der Thrombozytenzahl, Gewichtszunahme oder
225 Blutverlust. Die Mortalität wurde nur in der Analyse von Himpe [69] untersucht.

226 Die S3-Leitlinie zur Versorgung kardiochirurgischer Patienten gibt aufgrund
227 unzureichender Evidenzlage keine Empfehlung zur Art des Volumenersatzes (Kristalloide vs.
228 Kolloide) [66]. Für das Priming der Herz-Lungen-Maschine ist ein signifikanter Vorteil für HA
229 4 – 5 % gegenüber Kristalloiden und auch gegenüber synthetischen Kolloiden gezeigt
230 worden (geringerer Thrombozytenabfall und Blutverlust, in einer Studie niedrigere Mortalität).
231 Aufgrund des Alters der zitierten Studien waren dies in der Regel höhermolekulare HES-
232 Präparationen, die mit HA verglichen wurden [69–71]. Auch in einer neueren Metaanalyse,
233 bei der auch niedermolekulare HES-Präparationen berücksichtigt wurden, fanden sich bei
234 Anwendung der synthetischen Kolloide ein erhöhter Blutverlust sowie eine höhere
235 Reoperations- und Transfusionsrate [72].

236

Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung in der Herzchirurgie sowie das Vorfüllen (Priming) der Herz-Lungen-Maschine kann mit 5%iger Humanalbuminlösung vorgenommen werden.	2 B
---	-----

237

238 5.5.1.8 Volumenersatz bei blutungsgefährdeten Patienten bzw. Patienten mit
239 manifester Blutung aufgrund von Gerinnungsstörungen

240 Bei Patienten mit alterierter Gerinnung, z. B. Polytrauma, septische Patienten, oder bei
241 Patienten, bei denen mit Gerinnungsstörungen zu rechnen ist, z. B. herzchirurgische
242 Patienten mit extrakorporaler Zirkulation, ist der Einsatz von Albumin möglich, da es unter
243 HA nicht zu substanzspezifischen Veränderungen der Gerinnung kommt. Jedoch kann auch
244 die Gabe großer Mengen Albumin zu einer Verdünnungskoagulopathie führen [73].

245 5.5.1.9 Volumenersatz bei leberchirurgischen Eingriffen (z. B. Lebertransplantation)

246 Patienten, die sich einem leberchirurgischen Eingriff, inkl. Transplantation, unterziehen,
247 haben häufig eine Leberverschädigung, die eine Störung der Blutgerinnung einschließen
248 kann. Während der anhepatischen und Post-Reperfusionphase der Lebertransplantation
249 treten zusätzliche Gerinnungsstörungen auf. Als Hauptursache hierfür gilt ein rasch
250 steigender Plasmaspiegel des Tissue-Type-Plasminogen-Aktivators, der einerseits durch
251 eine fehlende hepatische Clearance, andererseits durch eine Freisetzung aus dem
252 ischämisch geschädigten Endothel der Spenderleber hervorgerufen wird [74–76]. Die
253 Störung der Gerinnung kann durch eine intraoperative Hypothermie, Hypokalzämie und
254 Thrombozytopenie verstärkt werden [77]. Dieses Patientenkollektiv ist also bei einer weiteren
255 Beeinträchtigung der Hämostase besonders gefährdet.

256 Es fehlen große prospektive Studien, die verschiedene Strategien zum Volumenersatz in
257 der Leberchirurgie vergleichen. Ebenso existieren keine eindeutigen Daten aus
258 kontrollierten, randomisierten Untersuchungen, welche die Bedeutung der
259 Albuminsubstitution bei großen leberchirurgischen Eingriffen, z. B. bei großen Lebertumoren,
260 untersucht haben. Die derzeitige Datenlage erlaubt deshalb keine weitergehende Bewertung
261 des Einsatzes von HA zum Volumenersatz bei leberchirurgischen Eingriffen.

262 5.5.1.10 Volumenersatz bei Neugeborenen und älteren Kindern

263 Bei limitierter Studienlage sind die Wirkungen von HA gegenüber synthetischen kolloidalen
264 Lösungen zum perioperativen Volumenersatz bei Säuglingen und älteren Kindern
265 vergleichbar [78, 79].

266 Bei Neugeborenen mit Hypotension sind die Effekte von HA gegenüber synthetischen
267 kolloidalen oder kristalloiden Lösungen widersprüchlich [80–82]. Bei dehydrierten
268 Neugeborenen mit Enteritis zeigt die Gabe von HA keinen Vorteil gegenüber physiologischer
269 Kochsalzlösung [83].

270 Bei Säuglingen und älteren Kindern mit schwerwiegenden Infektionen bzw. septischem
271 Schock ist der Vorteil von HA-Gaben nicht belegt [84, 85].

272 Ebenso kontrovers bleibt der Einsatz von HA bei Frühgeborenen mit Hypalbuminämie [86]
273 und beim Neugeborenenikterus [17]. Weitere Studien sind für die verschiedenen Altersstufen
274 erforderlich, um die Datenlage bezüglich Therapieerfolg und Nebenwirkungen zu verbessern
275 [86].

276 In Analogie zur Volumentherapie bei Erwachsenen, sieht die S2k-Leitlinie Behandlung
277 thermischer Verletzungen im Kindesalter im Verlauf der Verbrennungsbehandlung eine
278 Indikation für die zusätzliche Applikation von HA [87] vor. Demzufolge kann nach 24 Stunden
279 bei stabiler Hämodynamik auch mit kolloidalen Lösungen (HA) substituiert werden. Bei
280 exzessivem und deutlich vom Parkland-Schema nach oben abweichendem Bedarf an
281 Vollelektrolytlösung kann dies auch früher erwogen werden.

282 5.5.1.11 Volumenersatz bei therapeutischer Plasmapherese

283 Der Volumenersatz mit Albumin bei therapeutischem Plasmaaustausch ist eine Indikation für
284 die Gabe von HA. Jedoch liegen keine großen vergleichenden Untersuchungen mit anderen
285 Volumenersatzmitteln vor, die einen Vorteil belegen [88–90].

286

Der Einsatz von Humanalbumin könnte zum Ausgleich des Volumenentzugs bei Plasmaaustausch erfolgen.	2 C
--	-----

287

288 5.5.2 Therapie der Hypalbuminämie

289 Albumin ist das Protein mit der höchsten Konzentration im Plasma und hauptverantwortlich
290 für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks (KOD). Als eine mögliche Indikation
291 zur Gabe von Albuminlösungen wurde daher die Normalisierung bzw. Anhebung des KOD
292 gesehen.

293 5.5.2.1 Pathophysiologie

294 Der Ausgleich einer Hypalbuminämie gilt als wesentliche Indikation insbesondere zur Gabe
295 von hochkonzentrierten Albuminpräparationen. Die Albuminkonzentration des menschlichen
296 Plasmas liegt bei 33 bis 52 g/l und entspricht etwa 60 % der gesamten Plasmaproteine (60
297 bis 80 g/l). Ca. 30 % bis 40 % des austauschbaren Albuminpools ist im Plasmakompartiment
298 lokalisiert (ca. 120 g bei ca. 3 l Plasmavolumen) [91]. Die interstitielle Konzentration ist
299 wesentlich geringer (ca. 14 g/l; 160 g bei 10–12 l interstitiellem Volumen). Die Leber
300 produziert normalerweise ca. 0,2 g/kg KG/d Albumin, dies entspricht etwa 15 g pro Tag bei
301 einem 70 kg schweren Mann. Der primäre Faktor zur Kontrolle der Produktion von Albumin
302 scheint der KOD im Bereich des extravaskulären Raumes der Leber zu sein. Bei Sepsis,
303 Infektion, Trauma bzw. Stress nimmt der Albuminspiegel ab (ca. 10 bis 15 g/l innerhalb von 3
304 bis 7 Tagen). Die Albuminsynthese fällt auch unter diesen Bedingungen ab. Aber bei einer
305 Halbwertszeit von ca. 20 Tagen kann dies nicht den raschen Abfall der
306 Serumalbuminkonzentration erklären. Redistribution und/oder Katabolismus scheinen die
307 wesentlichste Ursache für die Abnahme der Albuminkonzentration zu sein. Insbesondere bei

308 septischen Patienten spielt die Zunahme der endothelialen Permeabilität (Kapillarleck) eine
309 entscheidende Rolle für die Ausbildung einer Hypalbuminämie [92].

310 Nach Infusion von HA findet eine komplette Verteilung innerhalb des extravaskulären
311 Kompartiments innerhalb von 7 bis 10 Tagen statt. Ca. 10 % des infundierten Albumins
312 verlässt den Intravasalraum innerhalb von 2 Stunden [13], 75 % des infundierten Albumins
313 verteilt sich in den extravaskulären Raum innerhalb von 2 Tagen [91]. Diese Verteilung findet
314 unter besonderen Krankheitsbildern, z. B. bei der Sepsis, wesentlich rascher statt. Hierbei
315 kann die kapilläre Permeabilität von Albumin auf das 13-fache des Normalen ansteigen [93].

316 5.5.2.2 Therapie der Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten

317 Eine Hypalbuminämie stellt einen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität dar [39,
318 94]. Ob der Ausgleich einer Hypalbuminämie Vorteile bezüglich Morbidität oder Letalität im
319 Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen zeigt, ist jedoch nicht gut untersucht bzw.
320 gesichert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Frage nach einem positiven Effekt auf das
321 Outcome, insbesondere für Säuglinge, aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht
322 beantwortet werden [86].

323 Die Datenlage für den Ausgleich einer Hypalbuminämie bei erwachsenen
324 Intensiv-Patienten ist umfangreicher, gleichwohl ist eine Aussage aufgrund kleiner
325 Gruppengrößen in den in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien mit Unsicherheiten
326 behaftet [61]. Alle vier eingeschlossenen Studien mit Gruppengrößen zwischen 15 und 116
327 Patienten (184 Patienten erhielten Albumin, 173 Patienten befanden sich in der
328 Kontrollgruppe) konnten keinen Überlebensvorteil für die mit Albumin behandelten Patienten
329 zeigen. Das zusammengefasste relative Risiko für ein Versterben im Beobachtungszeitraum
330 lag mit 1,59 (95 % CI: 0,91- 2,78) zu Ungunsten von Albumin.

331 Eine andere Metaanalyse randomisierter, klinischer Studien mit Fokus auf
332 Morbiditätsendpunkte kommt in Hinblick auf den Einsatz von HA bei Kindern und
333 Erwachsenen zu einer hiervon abweichenden Einschätzung. Mit einer OR von 0.81 (95 % CI:
334 0,41-1,60) traten Komplikationen (kombinierter Endpunkt: eine oder mehrere Komplikationen
335 bei einem Patienten) tendenziell seltener nach Applikation von HA auf [39]. Diese Tendenz,
336 im Hinblick auf eine geringere Komplikationsrate auch bei Fokussierung auf randomisierte
337 Studien an erwachsenen Patienten, bei denen Albumin im Kontext einer parenteralen
338 Ernährung bzw. bei erniedrigtem Serumalbumin eingesetzt wurde, in einer weiteren
339 systematischen Übersichtsarbeit der gleichen Autorengruppe [22], könnte als schwacher
340 Hinweis für eine im Einzelfall, und basierend auf einer zugrundeliegenden Pathologie,
341 günstige Wirkung gewertet werden. Dieses Ergebnis muss aber angesichts der erheblichen
342 Heterogenität der Daten bei insgesamt kleinen Gruppengrößen (15 bis 116 Patienten je
343 Gruppe) und einer geringen Gesamtpatientenzahl für die jeweils analysierte Kohorte (199
344 Patienten erhielten Albumin, 188 Patienten befanden sich in den Kontrollgruppen), sowie
345 eines quasi retrospektiven Ansatzes (Klassifikation der aufgetretenen Komplikationen) bei
346 einer OR von 0.92 (95 % CI: 0,77-1,08) mit äußerster Vorsicht interpretiert werden und lässt
347 zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls die Schlussfolgerung einer generellen Empfehlung
348 zum Einsatz von HA zur Vermeidung von Komplikationen zu.

349 Zudem ist unklar, welcher Albuminspiegel noch als tolerabel bezeichnet werden kann und
350 ob es einen „kritischen“ Grenzwert einer Hypalbuminämie gibt, ab dem die Gabe von HA
351 vorteilhaft ist.

352

Humanalbumin zum alleinigen Ausgleich einer Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten ohne anderweitige Indikation soll nicht eingesetzt werden.
--

1 B

353

354 5.5.2.3 Therapie der Hypalbuminämie bei Unterernährung, Malnutrition bzw.
355 Enteropathien/Malabsorptions-Syndrom

356 Im klinischen Einsatz zeigt sich kein Vorteil für die Gabe von Albumin bei Unterernährung,
357 Malnutrition bzw. Enteropathien/Malabsorptions-Syndrom. Aufgrund der Aminosäuren-
358 Zusammensetzung mit niedrigen Anteilen einiger essentieller Aminosäuren (Tryptophan,
359 Methionin, Isoleucin) sowie seiner langen biologischen Halbwertszeit von ca. 19 bis 21
360 Tagen ist Albumin grundsätzlich zur parenteralen Ernährung ungeeignet [95–97].

361 5.5.2.4 Therapie der Hypoalbuminämie bei Leberzirrhose

362 Die Hypoalbuminämie per se als Einzelparameter stellt bei bekannter Leberzirrhose und
363 Aszites keine Indikation zur Substitution dar.

364 Im Folgenden werden drei klinische Situationen beschrieben, bei denen eine
365 Volumenersatztherapie mit HA oder eine Albuminsubstitution indiziert sein kann:

- 366 1. Spontan bakterielle Peritonitis
- 367 2. Hepato-renales Syndrom
- 368 3. Post-Parazentese.

369 5.5.2.4.1 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

370 Eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) kann auch ohne Sepsis zu einer Beeinträchtigung
371 der Zirkulation führen und in einem hepato-renalen Syndrom (HRS) Typ 1 mit hoher Letalität
372 münden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie konnte zeigen, dass Patienten mit SBP und
373 einem gleichzeitig erhöhten Serum-Bilirubin und –Kreatinin seltener ein HRS Typ 1
374 entwickelten (10 % vs. 30 %), wenn sie zu ihrer Antibiotikatherapie zusätzlich HA erhielten.
375 Die Dosis war 1,5 g/kg KG am Tag der Diagnosestellung und 1 g/kg KG am Tag 3 nach
376 Diagnosestellung. Insbesondere Patienten mit einem Serum-Bilirubin > 4 mg/dl und einem
377 Kreatinin > 1 mg/dl profitierten von der Infusion von HA [98]. Albumin scheint im Gegensatz
378 zu HES die Zirkulation zu verbessern [99]. Eine Metaanalyse ergab, dass die Mortalität und
379 die Häufigkeit des Nierenversagens durch Albumingabe signifikant gesenkt werden konnte.
380 Dieser Effekt wurde auch für Patienten mit einem Serum-Bilirubin < 4 mg/dl und bei
381 normwertigem Kreatinin nachgewiesen [100, 101].

382

Bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis soll eine Therapie mit Humanalbumin (1,5 g/kg KG am Tag 1 und 1 g/kg KG am Tag 3) erfolgen.	1 B
--	-----

383

384 5.5.2.4.2 Hepato-renales Syndrom (HRS)

385 Das hepato-renale Syndrom (HRS) ist definiert als Nierenversagen bei Patienten mit einer
386 fortgeschrittenen Lebererkrankung ohne Nachweis einer renalen Ursache [102]. Das HRS
387 wird in einen rasch progressiven Typ 1 und einen Typ 2 mit moderater Niereninsuffizienz
388 unterteilt. Das HRS Typ 2 kann in einen HRS Typ 1 übergehen.

389 Verschiedene randomisierte, kontrollierte und zum Teil verblindete Studien haben
390 Albumin alleine und in Kombination mit Terlipressin untersucht. Die meisten Patienten hatten
391 ein HRS Typ 1. In allen Studien kam es im Studienarm Terlipressin + Albumin zu einer
392 signifikanten Besserung der Nierenfunktion und des kurzfristigen Überlebens. Die alleinige
393 Albumininfusion führte dagegen nur in wenigen Fällen zu einer Verbesserung der
394 Nierenfunktion [68, 103–105]. Die Daten dieser Studien wurden in zwei Metaanalysen
395 aufgearbeitet und die Ergebnisse bestätigt [67, 106].

396 Hinsichtlich der Dosierung empfehlen die S3-Leitlinien für Albumin eine Dosierung von
397 1 g/kg KG (max. 100 g) am Tag 1, gefolgt von 20 bis 40 g/Tag und für Terlipressin 2 bis 4
398 mg/Tag bis max. 8 bis 12 mg/Tag. Die europäischen Leitlinien geben keine

399 Dosierungsempfehlung für Albumin und für Terlipressin 1 mg als Bolus alle 4 bis 6 Stunden
400 bis max. 2 mg alle 4 Stunden. Die Therapie sollte mindestens 3 Tage durchgeführt werden,
401 bei Patienten ohne Serum-Kreatininabfall bis zu 14 Tage [100, 107].

402 Für die Therapie des HRS Typ 2 liegen weniger Daten vor. Die Kombination von
403 Terlipressin und Albumin ist bei 60 bis 70% der HRS Typ 2-Patienten wirksam. Der klinische
404 Nutzen ist jedoch nicht eindeutig belegt.

405 Für andere Vasokonstriktoren, die in der Therapie des HRS untersucht oder mit
406 Terlipressin verglichen wurden, liegen keine ausreichenden Daten vor. Zwei randomisierte,
407 nicht verblindete Studien mit kleinen Patientenzahlen (N=22/40) deuten darauf hin, dass
408 Noradrenalin eine gleichwertige therapeutische Effektivität in der Behandlung des HRS
409 haben könnte [108, 109]. Es fehlen aber große randomisierte, kontrollierte Studien.

410 Die S2k-Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ empfiehlt die intravenöse
411 Albumingabe zum Ausschluss eines Volumenmangels bzw. zur Sicherung der Diagnose
412 eines hepato-renalen Syndroms in einer Dosierung von 1 g pro kg Körpergewicht, bis
413 maximal 100 g/Tag über zwei Tage [107].

414

Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepato-renalem Syndrom Typ 1 soll der Einsatz von Humanalbumin in Kombination mit der Gabe von Terlipressin erfolgen.	1 B
---	-----

415

416 5.5.2.4.3 Post-Parazentese

417 Eine großvolumige Parazentese bei Leberzirrhose kann zu zirkulatorischen Veränderungen
418 führen. Diese in der Literatur als Post-Paracentesis Circulatory Dysfunction bezeichnete
419 Störung führt häufig zu einer raschen Nachbildung von Aszites [110]. Daneben kommt es zu
420 einer Wasserretention mit Dilutionshyponatriämie und die Erkrankung kann in einem hepato-
421 renalen Syndrom münden [58]. Außerdem kann es zu einem weiteren Anstieg des
422 Pfortaderdruckes durch eine vasokonstriktorische Stimulation kommen [111]. Diese
423 pathologischen Veränderungen erhöhen die Letalität der Patienten mit Leberzirrhose [112].

424 In kontrollierten Studien führte die Gabe von Albumin bei einer großvolumigen
425 Parazentese (> 5 Liter) zu einer größeren hämodynamischen Stabilität [58, 112–114]. Einige
426 randomisierte, kontrollierte Studien vergleichen Albumin mit synthetischen Kolloiden.
427 Hinsichtlich der Prävention der zirkulatorischen Dysfunktion nach Parazentese war Albumin
428 überlegen. Ein Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden [59, 112, 115].

429 Eine Metaanalyse unter Einschluss von 17 randomisierten Studien (n=1225 Patienten),
430 die Albumin mit synthetischen Kolloiden verglichen haben, konnte zeigen, dass die Gabe von
431 HA das Mortalitätsrisiko nach großvolumiger Parazentese signifikant senkt [116].

432 Große randomisierte, kontrollierte Studien, die den Effekt von Albumin, kristalloiden
433 Lösungen oder synthetischen Volumenersatzmittel bei einer Parazentese < 5 Liter
434 untersucht haben, liegen nicht vor. Es gibt lediglich Daten von Patienten-Subgruppen aus
435 anderen Studien. Die Patientenzahlen sind aber sehr klein und das Studiendesign war nicht
436 auf diese Untergruppen ausgelegt [59, 112].

437 Aufgrund der vorhandenen Studiendaten kann keine eindeutige Empfehlung gegeben
438 werden. Die S3-Leitlinien sehen keine Indikation für die Gabe von Albumin und geben keine
439 Empfehlung. Sofern ein Volumenersatz mit kolloidalen Lösungen indiziert ist, empfehlen die
440 EASL-Leitlinien die Gabe von Albumin statt synthetischer Kolloide, da diese unerwünschte
441 Wirkungen auf Blutgerinnung und Nierenfunktion haben können [100].

442 Die S2k-Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ sieht in der Gabe von Albumin nach
443 Parazentese die beste Vorbeugung einer zirkulatorischen Dysfunktion nach großvolumiger (>
444 5 l) Parazentese [107]. Ist das abpunktierte Aszitesvolumen kleiner als 5 l, wird keine Gabe
445 von HA empfohlen.

Nach Parazentese einer Aszitesmenge von ≥ 5 Litern soll eine Volumensubstitution mit Humanalbumin (6 bis 8 g pro Liter Aszites) erfolgen.	1 A
--	-----

447

448 Große randomisierte, kontrollierte Studien, die den Langzeiteffekt von Albumin bei
 449 Zirrhosepatienten und Erstmanifestation eines Aszites untersuchen, existieren nicht. Es gibt
 450 zwei kleine randomisierte Studien, die Albumin in Kombination mit Diuretika gegenüber
 451 Diuretika allein vergleichen [117, 118]. Eine Studie zeigte einen Vorteil in der Albumin-Gruppe
 452 bezüglich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, ein selteneres Wiederauftreten des Aszites
 453 und weniger Wiederaufnahmen aufgrund des Aszites [118]. Die andere Studie beschreibt
 454 zusätzlich eine niedrigere Mortalitätsrate in der Albumin-Gruppe [117]. Eine weitere Studie mit
 455 allerdings nur 13 Patienten konnte keinen Vorteil erkennen [119]. Eine retrospektive Studie,
 456 die 19 Patienten untersucht hat, sah in der Albumin-Gabe einen Vorteil bei dem Erhalt der
 457 Diurese bei Zirrhosepatienten, die Kontraindikationen für einen transjugulären
 458 intrahepatischen portosystemischen Shunt hatten [120].

459 Die regelmäßige Albumin-Gabe bei Erstmanifestation eines Aszites bei Leberzirrhose ist
 460 nicht indiziert [107].

461 5.5.2.5 Therapie der Hypalbuminämie beim nephrotischen Syndrom

462 Beim nephrotischen Syndrom kommt es zu einem Verlust von Albumin über die Nieren. Ein
 463 Ausgleich der dadurch bedingten Hypalbuminämie ist nicht sinnvoll, da das zugeführte
 464 Albumin weitestgehend wieder ausgeschieden wird.

465 Die S2e-Leitlinie „Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter“ sieht eine
 466 Indikation für die Applikation von Albumin nur in seltenen Ausnahmefällen und dann in einer
 467 Dosierung von 0,5 bis 1g/kg als Albumin 20 % über 1 bis 2 Stunden vor [121].

468

Humanalbumin soll bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms nicht routinemäßig zum Ausgleich der Hypalbuminämie gegeben werden.	1 C+
--	------

469

470 5.5.2.6 Therapie der Hypalbuminämie bei Frühgeborenen

471 Bei Frühgeborenen ist eine Hypalbuminämie durch verminderte Synthese, erhöhten
 472 Katabolismus, vermehrten Verlust oder Verteilungsstörung zwischen intra- und
 473 extravaskulärem Raum häufig. Die kritische Grenze der Serumkonzentration ist nicht gut
 474 definiert. Da randomisierte Doppelblindstudien fehlen, sind die Effektivität und Sicherheit der
 475 HA-Substitution bei Frühgeborenen unklar [86].

476 5.5.3 Sonstige Anwendungsgebiete für Albumin

477 Neben einer Zunahme des kolloidosmotischen Druckes (KOD) und der damit verbundenen
 478 volumenstabilisierenden Wirkung werden Albumin noch zahlreiche andere Fähigkeiten
 479 zugesprochen, die über den Volumenersatz hinausgehen [65, 122].

480 5.5.3.1 Albumin beim ovariellen Hyperstimulationssyndrom

481 Eine mögliche weitere Indikation besteht in der Vermeidung und der Therapie des schweren
 482 ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) [123]. Die diesbezügliche Datenlage ist
 483 kontrovers. Zwei systematische Übersichtsarbeiten konnten keinen bzw. lediglich einen
 484 marginalen Effekt auf die Rate des ovariellen Hyperstimulationssyndroms nachweisen [124,
 485 125]. Ferner werden negative Begleitwirkungen, (z. B. auf die Schwangerschaftsrate,
 486 diskutiert [125]. Während die Applikation von HA in der Lage war, das Risiko für das
 487 Auftreten eines moderaten oder schweren OHSS zu verringern (OR: 0,67; 95 %, CI 0,47-
 488 0,95), führte diese Intervention zu einer erniedrigten Schwangerschaftsrate (OR: 0,72; 95
 489 %, CI: 0,55-0,94) [123].

Die Gabe von Humanalbumin als kolloidales Volumenersatzmittel zur Prävention und Therapie eines schweren ovariellen Hyperstimulationssyndroms kann erfolgen, wenn andere Interventionen kontraindiziert bzw. ausgeschöpft sind.	2 B
---	-----

491

492 5.5.3.2 Albumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Medikamenten

493 Albumin dient als Transportprotein für viele Substanzen, z. B. von Bilirubin und
 494 Medikamenten. Fraglich ist, ob durch eine Hypalbuminämie auch der „freie“ ungebundene
 495 und damit biologisch aktive Anteil von Pharmaka zunehmen kann, z. B. bei den
 496 Cumarinderivaten. Da eine Zunahme des freien Anteils einer Substanz zumeist auch von
 497 einem beschleunigten Metabolismus bzw. einer vermehrten Elimination dieser Substanzen
 498 gefolgt ist, ist eine kritische Zunahme der freien Plasmakonzentration bei erniedrigter
 499 Albuminkonzentration nicht zu erwarten. Akute toxische Effekte durch eine Hypalbuminämie
 500 sind nicht zu befürchten, da es rasch zu einer Verteilung der ungebundenen
 501 Pharmakafraktion aus dem Intravasalraum in den interstitiellen Raum kommt, so dass sich
 502 ein (niedrigeres) Gleichgewicht einstellt. Ob die Gabe von Albumin in Patienten mit einer
 503 Hypalbuminämie im Hinblick auf die nicht-onkotischen Eigenschaften von klinischem Nutzen
 504 ist, kann derzeit nicht beurteilt werden.

505 5.5.3.3 Albumin als Radikalfänger bzw. zur Bindung toxischer Substanzen

506 Albumin scheint physiologisch als Radikalfänger („scavenger“) zu fungieren und kann
 507 toxische Substanzen, z. B. freie Fettsäuren, aufnehmen. Daher scheint Albumin
 508 insbesondere beim septischen Patienten indiziert, da toxische Sauerstoffradikale bei der
 509 Pathogenese bzw. Aufrechterhaltung der Sepsis eine Rolle spielen [126]. Auch bei
 510 ausgedehnten Verbrennungen kann Albumin vermeintlich Toxine binden. Deshalb könnten
 511 Albuminlösungen bei diesen Patienten vorteilhaft sein. Gesicherte Erkenntnisse zum Vorteil
 512 einer Therapie mit HA bezüglich Morbidität bzw. Mortalität beim Menschen liegen jedoch
 513 bisher nicht vor. Die aktuellen AWMF-Leitlinie zur Sepsis empfiehlt diesbezüglich nicht den
 514 Einsatz von HA [42].

515 Die Gabe von HA kann bei schwerem Ikterus neonatorum zusammen mit der
 516 Phototherapie und Austauschtransfusion zum Abfall des unkonjugierten Serumbilirubins
 517 beitragen [17].

518 5.5.3.4 Albumin zur Blutverdünnung bei Neugeborenen mit Polyzythämie

519 Bei der Polyzythämie des Neugeborenen gibt es keinen Unterschied zwischen HA-Lösung
 520 und kristalloiden Lösungen hinsichtlich des Verdünnungseffektes im Rahmen einer
 521 Hämodilution.

522 5.6 Unerwünschte Wirkungen

523 HA wird in aller Regel gut vertragen. Substanzspezifische, klinisch relevante Veränderungen
 524 der Gerinnungsfunktion bzw. Änderungen der Organfunktion, z. B. der Nierenfunktion, sind
 525 unter Albumin nicht beschrieben. Auch eine Speicherung von Albumin ist nicht gegeben.
 526 Obwohl HA aus Plasma einer Vielzahl von Spendern gewonnen wird, gilt Albumin per se als
 527 nicht immunogen. Gleichwohl können nach HA-Gabe in seltenen Fällen leichte Reaktionen
 528 wie Flush, Urtikaria, Temperaturerhöhung und Übelkeit auftreten. Solche Reaktionen klingen
 529 im Allgemeinen nach Verlangsamung oder Absetzen der Infusion rasch ab. In Einzelfällen
 530 kann es zum anaphylaktischen Schock kommen. In diesem Fall ist die Infusion sofort
 531 abzubrechen und eine geeignete Schocktherapie einzuleiten.

532 Eine Untersuchung zur Sicherheit von HA zeigte, dass bei weltweit über 112 Million
 533 applizierter Einheiten von HA – von 1998 bis 2000 wurden ca. 10^7 Einheiten von jeweils 40 g
 534 Albumin verabreicht – die unmittelbar Albumin assoziierten Nebenwirkungen äußerst gering

535 waren [127]. Die im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeten Nebenwirkungsraten lagen
536 bei etwa 1,5 bis 1,7 auf 100.000 distributierter Einheiten [128].

537 In einer Untersuchung an ca. 7000 intensivpflichtigen Patienten wurde die Gabe von HA
538 4 % mit der Gabe von Kristalloiden verglichen (SAFE Studie [57]). Es zeigten sich keine
539 schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HA-Gruppe im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe.

540 Hyperonkotische Albuminlösungen ebenso wie synthetische Kolloidlösungen können bei
541 Patienten im Schock Nierenschäden verursachen [129]. Daher ist auf eine ausreichende
542 Hydratation zu achten.

543 5.7 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

544 Die einzige substanzspezifische Kontraindikation für Albumin ist eine bekannte Allergie
545 gegen humanes Albumin.

546 Da die Gabe von HA, z. B. zum Ausgleich einer Hypovolämie, grundsätzlich auch eine
547 Volumenbelastung bedeutet, stellt die Hypervolämie eine Kontraindikation dar. Besondere
548 Vorsicht ist deshalb bei Patienten mit stark eingeschränkter kardialer Funktion geboten. Wie
549 für alle Volumenersatzmittel gelten daher auch für HA generell folgende Kontraindikationen:

- 550 ♦ dekompensierte Herzinsuffizienz,
- 551 ♦ Lungenödem,
- 552 ♦ Verdünnungskoagulopathie.

553 5.8 Dokumentation

554 Auch für HA besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß
555 § 14 Transfusionsgesetz.

556 5.9 Literatur

- 557 1. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH: Chemical, clinical and
558 immunologic studies on the products of human plasma fractionation.: I. The characterisation
559 on the protein fractions of human plasma. J Clin Invest 1944; 23(4): 417–32.
- 560 2. Jonge E de, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a
561 comparative review. Critical Care Medicine 2001; 29(6): 1261–7.
- 562 3. Margaron MP, Soni N: Serum albumin: touchstone or totem? Anaesthesia 1998;
563 53(8): 789–803.
- 564 4. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS: Albumin therapy in clinical practice. Nutr Clin
565 Pract 2005; 20(3): 314–20.
- 566 5. Bramwell, F W, Hemmings W A, Morris I G: A theoretical model of gamma-globulin
567 catabolism. Nature 1964; 203: 1352–4.
- 568 6. Kuo TT, Aveson VG: Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics. MAbs 2011;
569 3(5): 422–30.
- 570 7. Oganessian V, Damschroder MM, Cook KE, et al.: Structural insights into neonatal Fc
571 receptor-based recycling mechanisms. J Biol Chem 2014; 289(11): 7812–24.
- 572 8. Andersen JT, Sandlie I: The versatile MHC class I-related FcRn protects IgG and
573 albumin from degradation: implications for development of new diagnostics and therapeutics.
574 Drug Metab Pharmacokinet 2009; 24(4): 318–32.

- 575 9. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL: Kinetics of FcRn-mediated recycling of
576 IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified
577 mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007; 122(2): 146–55.
- 578 10. Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS: Effect of dextran infusions on protein synthesis
579 by hepatic microsomes. *Am J Physiol* 1970; 218(4): 1108–12.
- 580 11. Rossing N: Intra- and extravascular distribution of albumin and immunoglobulin in man.
581 *Lymphology* 1978; 11(4): 138–42.
- 582 12. Standl T: Albumin. In: Boldt J, Adams HA (eds.): *Volumenersatztherapie*, 1st ed.
583 Stuttgart: Thieme 2001; 39–61.
- 584 13. Parving HH, Rossing N: Simultaneous determination of the transcapillary escape rate
585 of albumin and IgG in normal and long-term juvenile diabetic subjects. *Scand J Clin Lab*
586 *Invest* 1973; 32(3): 239–44.
- 587 14. Parving HH, Ranek L, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin in
588 patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(7): 643–8.
- 589 15. Ladegaard-Pedersen HJ: Plasma volume and plasma colloid osmotic pressure. *Scand*
590 *J Clin Lab Invest* 1969; 23(2): 153–8.
- 591 16. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M: Effects of albumin
592 infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive
593 phototherapy. *Pediatr Int* 2001; 43(1): 8–11.
- 594 17. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, De AK, Chatterjee S: Pre-exchange 5% albumin
595 infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure--a randomized
596 controlled trial. *J Trop Pediatr* 2011; 57(3): 217–21.
- 597 18. Shahian M, Moslehi MA: Effect of albumin administration prior to exchange transfusion
598 in term neonates with hyperbilirubinemia--a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010;
599 47(3): 241–4.
- 600 19. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S: Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane*
601 *Database Syst Rev* 2011(3): CD001319.
- 602 20. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill
603 patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(6): CD000567.
- 604 21. Whatling PJ: Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst*
605 *Rev* 2000(4): CD000991.
- 606 22. Vincent J-L, Navickis RJ, Wilkes MM: Morbidity in hospitalized patients receiving
607 human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Critical Care Medicine*
608 2004; 32(10): 2029–38.
- 609 23. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M: Small-volume
610 resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit*
611 *Care* 2008; 12(2): R34.
- 612 24. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3
613 Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF Registernummer 001-020.
614 [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf)
615 [020I_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf) (last
616 accessed on 15 August 2019).
- 617 25. Cochrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health: Human
618 albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled
619 trials. *BMJ* 1998; 317 (7153): 235–40.
- 620 26. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S: The role of albumin as a resuscitation fluid
621 for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2011;
622 39(2): 386–91.

- 623 27. Fan E, Stewart TE: Albumin in critical care: SAFE, but worth its salt? *Crit Care* 2004;
624 8(5): 297–9.
- 625 28. Ferguson ND, Stewart TE, Etchells EE: Human albumin administration in critically ill
626 patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(3): 323–5.
- 627 29. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al.: Effect of baseline serum albumin concentration
628 on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis
629 of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333 (7577):
630 1044.
- 631 30. Groeneveld ABJ, Navickis RJ, Wilkes MM: Update on the comparative safety of
632 colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 2011; 253(3): 470–83.
- 633 31. Liberati A, Moja L, Moschetti I, Gensini GF, Gusinu R: Human albumin solution for
634 resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; 1(3):
635 243–5.
- 636 32. Pulimood TB, Park GR: Debate: Albumin administration should be avoided in the
637 critically ill. *Crit Care* 2000; 4(3): 151–5.
- 638 33. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al.: Consensus statement of the ESICM task force
639 on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38(3): 368–83.
- 640 34. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G: Human albumin solution for
641 resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*
642 2011(11): CD001208.
- 643 35. Saw MM, Chandler B, Ho KM: Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma
644 expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*
645 2012; 40(1): 17–32.
- 646 36. Schrier RW: Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J*
647 *Am Soc Nephrol* 2010; 5(4): 733–9.
- 648 37. Subcommittee of the Victorian Drug Usage: Human albumin solutions: consensus
649 statements for use in selected clinical situations. Subcommittee of the Victorian Drug Usage
650 Advisory Committee. *Med J Aust* 1992; 157(5): 340–3.
- 651 38. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, et al.: Safety of gelatin for volume
652 resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38(7):
653 1134–42.
- 654 39. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM: Hypoalbuminemia in acute illness: is
655 there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann*
656 *Surg* 2003; 237(3): 319–34.
- 657 40. Webb AR: The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review
658 of recent meta-analytic findings. *Crit Care* 2000; 4 Suppl 2: S26-32.
- 659 41. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al.: Colloids versus crystalloids for fluid
660 resuscitation in critically ill people.
661 <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000567.pub7/full> (last
662 accessed on 15 August 2019).
- 663 42. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche
664 Sepsis-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie
665 und Nachsorge. Registernummer 079/001. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-
666 001I_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001I_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf) (last accessed on 15 August 2019).
- 667 43. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International
668 Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;
669 43(3): 304–77.

- 670 44. Annane D, Siami S, Jaber S, et al.: Effects of fluid resuscitation with colloids vs
671 crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the
672 CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310(17): 1809–17.
- 673 45. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al.: Albumin replacement in patients with severe
674 sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1412–21.
- 675 46. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ: Randomised trials of human albumin for
676 adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-
677 cause mortality. *BMJ* 2014; 349: g4561.
- 678 47. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (Federführung): S2k
679 Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode.
680 [www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf)
681 [04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf) (last accessed on 15 August 2019).
- 682 48. Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin administration – what is the evidence of
683 clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*
684 2003; 20(10): 771–93.
- 685 49. European Burns Association: European Practice Guidelines for Burn Care.
686 <https://www.euroburn.org/wp-content/uploads/EBA-Guidelines-Version-4-2017-1.pdf> (last
687 accessed on 15 August 2019).
- 688 50. Navickis RJ, Greenhalgh DG, Wilkes MM: Albumin in Burn Shock Resuscitation: A
689 Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. *J Burn Care Res* 2016; 37(3): e268-78.
- 690 51. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois M-J: Albumin administration for fluid resuscitation in
691 burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns* 2017; 43(1): 17–24.
- 692 52. Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA: Randomized trial of efficacy of crystalloid
693 and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury.
694 *Ann Surg* 1983; 197(5): 520–31.
- 695 53. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, et al.: Maintenance of serum albumin levels
696 in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995; 39(1): 67-73;
697 discussion 73-4.
- 698 54. Jelenko C, Williams JB, Wheeler ML, et al.: Studies in shock and resuscitation, I: use of
699 a hypertonic, albumin-containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation. *Critical*
700 *Care Medicine* 1979; 7(4): 157–67.
- 701 55. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (Federführung): S2k Leitlinie
702 Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen. AWMF Registernummer 044-001.
703 [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/044-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/044-001l_S2k_Thermische_Verletzungen_Erwachsene_2018-12.pdf)
704 [001l_S2k_Thermische_Verletzungen_Erwachsene_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/044-001l_S2k_Thermische_Verletzungen_Erwachsene_2018-12.pdf) (last accessed on 15
705 August 2019).
- 706 56. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie
707 Polytrauma/Schwerverletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019.
708 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
- 709 57. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R: A comparison of
710 albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;
711 350(22): 2247–56.
- 712 58. Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al.: Randomized comparative study of therapeutic
713 paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;
714 94(6): 1493–502.
- 715 59. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al.: Randomized trial comparing albumin and saline
716 in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with
717 ascites. *Hepatology* 2003; 37(5): 1147–53.

- 718 60. Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Søreide E, Sørli D, Håheim LL: Transfusion vs.
719 alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review. *Acta Anaesthesiol*
720 *Scand* 2006; 50(8): 920–31.
- 721 61. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration. A meta-
722 analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135(3): 149–64.
- 723 62. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW: Techniques for
724 preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane*
725 *Database Syst Rev* 2006(4): CD002251.
- 726 63. Mathru M, Rao TL, Kartha RK, Shanmugham M, Jacobs HK: Intravenous albumin
727 administration for prevention of spinal hypotension during cesarean section. *Anesth Analg*
728 1980; 59(9): 655–8.
- 729 64. Banerjee A, Stocche RM, Angle P, Halpern SH: Preload or coload for spinal anesthesia
730 for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010; 57(1): 24–31.
- 731 65. Le Li, Zhang Y, Tan Y, Xu S: Colloid or crystalloid solution on maternal and neonatal
732 hemodynamics for cesarean section: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J*
733 *Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(5): 932–41.
- 734 66. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für
735 Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Intensivmedizinische
736 Versorgung herzchirurgischer Patienten - Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf.
737 Registernummer 001-016. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-016l_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf)
738 [016l_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-016l_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf)
739 (last accessed on 15 August 2019).
- 740 67. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A: Systematic review of randomized
741 trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51(2): 576–84.
- 742 68. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK: Beneficial effects of
743 terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical
744 trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2): 152–6.
- 745 69. Himpe D: Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass:
746 a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003;
747 54(3): 207–15.
- 748 70. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin versus crystalloid for pump priming in
749 cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(4):
750 429–37.
- 751 71. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ: Albumin versus hydroxyethyl starch in
752 cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac*
753 *Surg* 2001; 72(2): 527-33; discussion 534.
- 754 72. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM: Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after
755 cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*
756 2012; 144(1): 223–30.
- 757 73. Winstedt D, Hanna J, Schött U: Albumin-induced coagulopathy is less severe and more
758 effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced
759 coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(2): 161–9.
- 760 74. Dzik WH, Arkin CF, Jenkins RL, Stump DC: Fibrinolysis during liver transplantation in
761 humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1988; 71(4): 1090–5.
- 762 75. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al.: Intraoperative changes in blood coagulation
763 and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64(9): 888–
764 96.

- 765 76. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE: Systemic effects of
766 tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in
767 orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47(6): 978–84.
- 768 77. Groenland TH, Porte RJ, Metselaar HJ: Liver transplantation and risk of bleeding. *Curr*
769 *Opin Organ Transplant* 2007; 12(3): 287–93.
- 770 78. Hanart C, Khalife M, Villé A de, Otte F, Hert S de, van der Linden P: Perioperative
771 volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl
772 starch 130/0.4. *Critical Care Medicine* 2009; 37(2): 696–701.
- 773 79. Standl T, Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H: HES 130/0.4
774 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A
775 prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(6): 437–
776 45.
- 777 80. Liet JM, Kuster A, Denizot S, Caillaux-Varin G, Gras-Leguen C, Rozé J-C: Effects of
778 hydroxyethyl starch on cardiac output in hypotensive neonates: a comparison with isotonic
779 saline and 5% albumin. *Acta Paediatr* 2006; 95(5): 555–60.
- 780 81. Lynch SK, Mullett MD, Graeber JE, Polak MJ: A comparison of albumin-bolus therapy
781 versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates. *J Perinatol* 2008; 28(1): 29–
782 33.
- 783 82. Oca MJ, Nelson M, Donn SM: Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for
784 the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003; 23(6): 473–6.
- 785 83. Han JJ, Yim HE, Lee JH, et al.: Albumin versus normal saline for dehydrated term
786 infants with metabolic acidosis due to acute diarrhea. *J Perinatol* 2009; 29(6): 444–7.
- 787 84. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with
788 severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341: c4416.
- 789 85. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al.: Mortality after fluid bolus in African children with
790 severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2483–95.
- 791 86. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW: Albumin infusion for low serum albumin in
792 preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3): CD004208.
- 793 87. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (Federführung): S2k Leitlinie zur Behandlung
794 thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung). AWMF
795 Registernummer 006/128. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-
796 128l_S2K_Thermische_Verletzungen_Kinder_2015-04-verlangert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-128l_S2K_Thermische_Verletzungen_Kinder_2015-04-verlangert.pdf) (last accessed on 15
797 August 2019).
- 798 88. Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF: Protein and colloid osmotic pressure
799 changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984;
800 24(3): 256–9.
- 801 89. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G: Recommendations
802 for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; 7(3): 216–34.
- 803 90. McLeod BC: Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis.
804 *Transfusion* 2012; 52 Suppl 1: 38S-44S.
- 805 91. Guthrie RD, Hines C: Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am J*
806 *Gastroenterol* 1991; 86(3): 255–63.
- 807 92. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al.: Increased vascular permeability: a major cause of
808 hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1 (8432): 781–4.
- 809 93. Chien S., Sinclair D. G., Dellenback J et al.: Effect of endotoxin on capillary
810 permeability to macromolecules. *Am J Physiol* 1964; 207: 518–22.

- 811 94. Gupta D, Lis CG: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a
812 systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9:69: 1–16.
- 813 95. D'Angio RG: Is there a role for albumin administration in nutrition support? *Ann*
814 *Pharmacother* 1994; 28(4): 478–82.
- 815 96. Mobarhan S: The role of albumin in nutritional support. *J Am Coll Nutr* 1988; 7(6): 445–
816 52.
- 817 97. Yuan X-Y, Zhang C-H, He Y-L, et al.: Is albumin administration beneficial in early stage
818 of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective
819 randomized controlled trial. *Am J Surg* 2008; 196(5): 751–5.
- 820 98. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al.: Effect of intravenous albumin on renal impairment
821 and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*
822 1999; 341(6): 403–9.
- 823 99. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al.: A randomized unblinded pilot study
824 comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis.
825 *Hepatology* 2005; 42(3): 627–34.
- 826 100. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on
827 the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in
828 cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(3): 397–417.
- 829 101. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion improves outcomes of patients
830 with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin*
831 *Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(2): 123-30.e1.
- 832 102. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al.: Definition and diagnostic criteria of refractory
833 ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;
834 23(1): 164–76.
- 835 103. Martín-Llahí M, Pépin M-N, Guevara M, et al.: Terlipressin and albumin vs albumin in
836 patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*
837 2008; 134(5): 1352–9.
- 838 104. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al.: Terlipressin and albumin in patients with
839 cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53(3): 830–5.
- 840 105. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al.: A randomized, prospective, double-blind,
841 placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*
842 2008; 134(5): 1360–8.
- 843 106. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK: Terlipressin therapy for reversal of type 1
844 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*
845 *Hepatol* 2010; 25(5): 880–5.
- 846 107. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
847 Stoffwechselkrankheiten (Federführung): S2k Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose.
848 AWMF Registernummer 021-17. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017I_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf)
849 [017I_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017I_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf) (last accessed on 15 August
850 2019).
- 851 108. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al.: Noradrenalin vs terlipressin in
852 patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J*
853 *Hepatol* 2007; 47(4): 499–505.
- 854 109. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK: An open label, pilot, randomized controlled
855 trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and
856 predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(7): 1689–97.

- 857 110. Solà R, Vila MC, Andreu M, et al.: Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the
858 treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994; 20(2): 282–
859 8.
- 860 111. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J:
861 Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic
862 hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113(2): 579–86.
- 863 112. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al.: Randomized trial comparing
864 albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis.
865 *Gastroenterology* 1996; 111(4): 1002–10.
- 866 113. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, et al.: Paracentesis versus diuretics in the treatment of
867 cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985; 1(8429): 611–2.
- 868 114. Titó L, Ginès P, Arroyo V, et al.: Total paracentesis associated with intravenous
869 albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98(1):
870 146–51.
- 871 115. Moreau R, Valla D-C, Durand-Zaleski I, et al.: Comparison of outcome in patients with
872 cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised
873 controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; 26(1): 46–54.
- 874 116. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion in patients
875 undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*
876 2012; 55(4): 1172–81.
- 877 117. Ahn HJ, Yang M, Gwak MS, et al.: Coagulation and biochemical effects of balanced
878 salt-based high molecular weight vs saline-based low molecular weight hydroxyethyl starch
879 solutions during the anhepatic period of liver transplantation. *Anaesthesia* 2008; 63(3): 235–
880 42.
- 881 118. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al.: Albumin improves the response to
882 diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J*
883 *Hepatol* 1999; 30(4): 639–45.
- 884 119. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al.: Effects of albumin/furosemide mixtures
885 on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5):
886 1010–6.
- 887 120. Trotter J, Pieramici E, Everson GT: Chronic Albumin Infusions to Achieve Diuresis in
888 Patients with Ascites Who Are Not Candidates for Transjugular Intrahepatic Portosystemic
889 Shunt (TIPS). *Dig Dis Sci* 2005; 50(7): 1356–60.
- 890 121. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (Federführung): S2e Leitlinie Idiopathisches
891 Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie. AWMF Registernummer
892 066-001. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-001l_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2017-04-verlaengert.pdf)
893 [001l_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2017-04-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-001l_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2017-04-verlaengert.pdf)
894 (last accessed on 15 August 2019).
- 895 122. Dykes P W: A study of the effects of albumin infusions in patients with cirrhosis of the
896 liver. *Q J Med* 1961; 30: 297–327.
- 897 123. Youssef MA, Mourad S: Volume expanders for the prevention of ovarian
898 hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8): CD001302.
- 899 124. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC:
900 Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation
901 syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 188-96, 196.e1-3.
- 902 125. Jee BC, Suh CS, Kim YB, et al.: Administration of intravenous albumin around the time
903 of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation
904 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(1): 47–
905 54.

- 906 126. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JMC, Evans TW: Albumin
907 influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury.
908 Critical Care Medicine 2004; 32(3): 755–9.
- 909 127. Vincent J-L, Wilkes MM, Navickis RJ: Safety of human albumin--serious adverse
910 events reported worldwide in 1998-2000. Br J Anaesth 2003; 91(5): 625–30.
- 911 128. Che Y, Wilson FJ, Bertolini J, Schiff P, Maher DW: Impact of manufacturing
912 improvements on clinical safety of albumin: Australian pharmacovigilance data for 1988-
913 2005. Crit Care Resusc 2006; 8(4): 334–8.
- 914 129. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L: The risk associated with hyperoncotic
915 colloids in patients with shock. Intensive Care Med 2008; 34(12): 2157–68.
- 916

VERTRAULICH

1 6 Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der
 2 von-Willebrand-Erkrankung

3 6.1 Herstellung

4 Es stehen plasmatische und rekombinant hergestellte Faktorenkonzentrate sowie ein
 5 bispezifischer monoklonaler Antikörper zur Verfügung (s. Tab. 6.1). Faktorenkonzentrate
 6 humanen Ursprungs werden aus großen Plasmapools hergestellt. Durch sorgfältige
 7 Spenderselektion, Testung von Spendern und Plasmapools sowie Verfahren zur
 8 Abreicherung und Inaktivierung von Pathogenen wird ein hoher Sicherheitsstandard
 9 bezüglich der Übertragung humanpathogener Erreger erreicht [1, 2].

10

11 Tabelle 6.1 Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie und der von-Willebrand-
 12 Erkrankung (vWE)

Gruppe		Vertreter	Eigenschaften	Indikationen
Plasmatische FVIII/VWF Konzentrate		Haemate P Voncento Wilate	enthält FVIII und vWF in pharmakologisch wirksamer Menge	Hämophilie A, von-Willebrand-Erkrankung
		Beriate Haemoctin SDH Faktor VIII SDH Intersero Fanhdi Octanate	enthält FVIII in hoher Konzentration und vWF in unterschiedlichen Mengen	Hämophilie A
Plasmatische VWF-Konzentrate (FVIII-frei)		Wilfact	enthält VWF in hoher Konzentration, enthält keinen FVIII	von-Willebrand-Erkrankung
Plasmatische FIX-Konzentrate		Alphanine Immunine Haemonine Mononine Octanine F	Enthält FIX in hoher Konzentration	Hämophilie B
Plasmatisches aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat		FEIBA NF	enthält FVII, FIX, FX, FII in aktivierter und nicht aktivierter Form sowie FVIII in geringer Menge	Hämophilie A mit Hemmkörper, erworbene Hämophilie A
Rekombinante FVIII-Konzentrate	Nicht modifiziert	Octocog alfa Morococog alfa Turococog alfa Simococog alfa	mit oder ohne B-Domänen-Trunkierung	Angeborene Hämophilie A
	Einzelketten-Konstrukt	Lonococog alfa	keine Spaltung in schwere und leichte Kette	Angeborene Hämophilie A

Gruppe		Vertreter	Eigenschaften	Indikationen
	Fc-Fusionsprotein	Efmoroctocog alfa	C-terminale Fusion einer IgG-Domäne	Angeborene Hämophilie A
	PEGylierung	Rurioctocog alfa pegol Damoctocog alfa pegol Turoctocog alfa pegol	Posttranslationale chemische oder enzymatische Kopplung von Polyethylenglykol	Angeborene Hämophilie A
Rekombinante FIX-Konzentrate	Nicht modifiziert	Nonacog alfa Nonacog gamma		Hämophilie B
	Fc-Fusionsprotein	Eftrenonacog alfa	C-terminale Fusion einer IgG-Domäne	Hämophilie B
	Albumin-Fusionsprotein	Albutrepenonacog alfa	C-terminale Fusion mit Albumin	Hämophilie B
	PEGylierung	Nonacog beta pegol	Posttranslationale enzymatische Kopplung an Polyethylenglykol	Hämophilie B
Rekombinanter porciner FVIII		Susoctocog alfa	Rekombinanter FVIII porciner Sequenz	Erworbene Hämophilie A
Rekombinanter VWF		Vonicog alfa	enthält hochmolekulare vWF-Multimere, enthält keinen FVIII	von-Willebrand-Erkrankung
Rekombinanter Faktor VIIa		Eptacog alfa aktiviert	S. Kapitel 7	Angeborene Hämophilie mit Hemmkörper, erworbene Hämophilie A, Faktor-VII-Mangel, M. Glanzmann
Bispezifischer monoklonaler Antikörper		Emicizumab	bindet FIX(a) und FX(a), generiert FXa	Angeborene Hämophilie A mit oder ohne Hemmkörper

13

14 6.1.1 Plasmatische Konzentrate mit Faktor VIII (FVIII) und/oder von-Willebrand-Faktor
15 (vWF)

16 Aus Plasma gewonnene Konzentrate, die FVIII und/oder vWF enthalten, werden aus
17 Kryopräzipitat hergestellt. Weitere Anreicherungs- und Isolierungsschritte sind u.a. durch
18 Immunaффinitäts-Chromatografie, Ionenaustausch-Chromatografie, Fällungsverfahren und
19 Gelfiltration [3–6].

20 6.1.2 Plasmatische Faktor IX-Konzentrate

21 Aus Plasma gewonnene Faktor IX-Konzentrate werden aus dem Überstand eines
22 Kryopräzipitats und daraus hergestelltem Prothrombinkomplex (PPSB)-Konzentrat
23 gewonnen. Der Faktor IX (FIX) wird mittels Affinitäts-Chromatografie oder Ionenaustausch-
24 Chromatografie isoliert. Aktuell verfügbare FIX-Konzentrate enthalten fast nur noch den
25 isolierten FIX und haben weitestgehend die frühere Thrombogenität verloren [7, 8].

26 6.1.3 Rekombinante Faktoren-Konzentrate

27 Rekombinante Gerinnungsfaktoren werden aus tierischen oder humanen Zellkulturen in
28 biotechnologischen Prozessen hergestellt. Zellen, die das genetische Material des jeweiligen
29 Proteins enthalten, setzen den Faktor frei, der anschließend isoliert wird. Es stehen
30 verschiedene Präparate zur Verfügung, die sich in der Herstellung unterscheiden.

31 Die zur Verfügung stehenden FVIII-Präparate enthalten das FVIII-Molekül in voller Länge
32 oder um große Teile der B-Domäne verkürzt. Modifikationen beinhalten: (i) Fusionsproteine
33 aus FVIII oder FIX mit einer C-terminal kovalent gebundenen IgG-Domäne oder Albumin; (ii)
34 posttranslationale Kopplung von Polyethylenglykol (PEG); (iii) Expression als Einketten-
35 Molekül mit erhöhter vWF-Bindung. Fusionsproteine und PEGylierte Faktoren erreichen eine
36 signifikante Verlängerung der Plasmahalbwertszeit (EHL-FVIII/IX, extended half life) [9–11].

37 6.1.4 Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat

38 Aus Plasma gewonnenes aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) wird aus dem
39 Überstand von Kryopräzipitaten hergestellt. Nach Isolierung der Faktoren des
40 Prothrombinkomplexes erfolgt eine kontrollierte Aktivierung der Faktoren II, VII, IX und X
41 sowie die Standardisierung der Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (Faktor-Eight-
42 Inhibitor-Bypassing-Activity, auch FEIBA genannt) [12–14].

43 6.1.5 Bispezifischer monoklonaler Antikörper

44 Der humanisierte monoklonale Antikörper wird in Chinese Hamster Ovary (CHO)-Zellen
45 rekombinant hergestellt. Als bispezifischer Antikörper ersetzt er die Funktion von FVIIIa
46 durch Bindung an FIXa und FX [15].

47 6.1.6 Qualitätskriterien

48 Die verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie und der vWE weisen in ihrem
49 jeweiligen Indikationsgebiet eine hohe Effektivität auf. Sie unterscheiden sich jedoch
50 bezüglich ihrer Herstellungsverfahren, den pharmakologischen Eigenschaften und der
51 Nebenwirkungsprofile. Vergleichende Studien liegen nur sehr begrenzt vor [2, 16].

52 6.2 Wirksame Bestandteile

53 6.2.1 Faktor -III-Konzentrate

54 FVIII-Konzentrate enthalten hoch gereinigten Gerinnungsfaktor VIII in hoher Konzentration
55 (Faktor VIII:C, d. h. FVIII-Aktivität gemessen im FVIII-Einphasen oder FVIII-Chromogenen
56 Testsystem entsprechend Empfehlung in Fachinformation) [4, 17].

57 6.2.2 Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate

58 Diese Konzentrate enthalten FVIII sowie hämostyptisch wirksamen vWF, insbesondere
59 dessen hochmolekularer Multimere [5, 18].

60 6.2.3. Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate

61 Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate enthalten vWF in hoher Konzentration ohne
62 Gerinnungsfaktor-VIII [19, 20].

63 6.2.4. Faktor-IX-Konzentrate

64 Faktor-IX-Konzentrate enthalten FIX in hoher Konzentration [7, 10].

- 65 6.2.5. Porcines Faktor-VIII-Konzentrat
- 66 Dieses Konzentrat enthält rekombinant hergestellten porcinen Gerinnungsfaktor VIII in hoher
67 Konzentration [21]
- 68 6.2.6. Rekombinanter Faktor-VIIa
- 69 Dieses Konzentrat enthält rekombinant hergestellten aktivierten Gerinnungsfaktor VII (s.
70 Kapitel 7) [12, 22].
- 71 6.2.7. Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
- 72 Dieses Konzentrat enthält die standardisierte Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität
73 (Factor-Eight-Inhibitor-Bypassing-Activity), die aus den aktivierten und nicht aktivierten
74 Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes besteht [12, 13].
- 75 6.2.8. Bispezifischer monoklonaler Antikörper
- 76 Dieses Arzneimittel enthält einen humanisierten bispezifischen monoklonalen Antikörper, der
77 ähnlich dem Gerinnungsfaktor VIII, den aktivierten Gerinnungsfaktor X generiert [15].
- 78 6.2.9 Weitere Bestandteile
- 79 Aus Plasma gewonnene Faktorenkonzentrate können je nach Produkt weitere
80 Plasmaproteine in unterschiedlicher Konzentration enthalten: hauptsächlich das als
81 Stabilisator zugesetzte Albumin, in nur noch geringen Mengen Fibrinogen, Fibronectin, IgG-
82 und IgA-Immunglobuline [4, 23]. Neue Präparate verzichten auf Albuminzusatz. Die Funktion
83 eines Stabilisators für den FVIII kann auch von dem vWF übernommen werden. Der
84 Reinheitsgrad eines Faktorenkonzentrates wird als spezifische Aktivität in Einheiten des
85 wirksamen Faktors/mg Gesamtprotein angegeben. Die spezifische Aktivität liegt bei den
86 heutigen Faktor-VIII-Konzentraten zwischen 10 und 100 E Faktor VIII/mg Protein, ohne
87 Albumin als Stabilisator z.T. über 2000 E/mg. Die spezifische Aktivität der FIX-Konzentrate
88 liegt über 200 E/mg [7].
- 89 Rekombinante Faktorkonzentrate der ersten Generation enthalten teilweise als
90 Stabilisator humanes Albumin. Bei Präparaten neuerer Generationen werden
91 Zuckermoleküle (z. B. Saccharose oder Trehalose/Mannitol) als Stabilisator verwendet.
- 92 Die Faktorenkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit enthalten Fusionsproteine von
93 Gerinnungsfaktoren mit der IgG-Domäne oder mit Albumin oder Kopplung von
94 Polyethylenglykol (PEG) [10, 17].
- 95 6.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten
- 96 6.3.1 Faktor VIII
- 97 F VIII ist ein Akutphasenprotein, das vorwiegend in den Sinusoidalzellen der Leber und
98 Endothelzellen der Blutgefäße anderer Organe, wie z. B. Lunge und Niere gebildet wird [24].
99 Es ist der Kofaktor der Serinprotease FIXa, die im intrinsischen System der Gerinnung den
100 FX zu FXa aktiviert. FVIII wird durch Thrombin aktiviert sowie durch aktiviertes Protein C und
101 spontane Dissoziation inaktiviert. Die FVIII-Aktivität ist im Plasma von Patienten mit
102 Hämophilie A vermindert, wobei die Blutungsgefährdung mit dem Ausmaß der
103 Aktivitätsminderung korreliert. Der Vererbungsmodus der Hämophilie A ist X-chromosomal
104 rezessiv. Die Häufigkeit wird mit 1:5000 Knabengeburtungen angegeben.
- 105 Die Hämophilie A wird in 3 Schweregrade eingeteilt:
- 106 ♦ Die schwere Hämophilie A mit einer FVIII-Restaktivität von <1% zeichnet sich durch eine
107 ausgeprägte Blutungsneigung aus. Diese Patienten haben eine Neigung zu
108 Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken. Wiederholte
109 Blutungen in dasselbe Gelenk bewirken eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch
110 bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung des Gelenkes
111 (Hämophile Arthropathie) [25–27].

112 ♦ Die mittelschwere Hämophilie A ist durch eine FVIII-Restaktivität von ≥ 1 bis $\leq 5\%$
113 definiert. Die Blutungsbereitschaft ist hierbei weniger ausgeprägt; bei Restaktivitäten $> 3\%$
114 treten Gelenkblutungen nur selten auf.

115 ♦ Die milde Hämophilie A hat eine FVIII-Restaktivität von $>5\%$. Die Blutungsneigung wird
116 hierbei oft nur bei Verletzungen und bei operativen Eingriffen manifest.

117 Bei Entwicklung von Alloantikörpern gegen den therapeutisch verabreichten FVIII kann
118 bei der Hämophilie A eine Hemmkörperhämophilie entstehen (Inzidenz in Studien mit zuvor
119 unbehandelten Patienten [PUP] 20-50%) [28, 29]. Das Risiko einer Entwicklung von
120 Hemmkörpern ist multifaktoriell. Neben patientenseitigen Risikofaktoren (Familienanamnese,
121 FVIII-Genmutation) sind auch behandlungsassoziierte Faktoren (Art und Intensität der
122 Behandlung) sowie Produktcharakteristika bedeutsam [30].

123 Die erworbene Hämophilie A entsteht durch Bildung neutralisierender Autoantikörper
124 gegen F III bei zuvor gerinnungsnormalen Personen [31]. Die Inzidenz beträgt 1 bis
125 1,5/1.000.000 Einwohner/Jahr. Sie entsteht zu 50% idiopathisch und zu 50% in Assoziation
126 mit anderen Autoimmunerkrankungen, Malignomen oder einer Schwangerschaft. Der
127 Altersgipfel liegt bei 70 bis 80 Jahren. Bei Frauen gibt es aufgrund der
128 Schwangerschafts-genese einen zusätzlichen kleineren Altersgipfel bei 30 bis 40 Jahren [32,
129 33]. In der Regel präsentieren sich die Patienten mit einer akuten Blutung, häufig
130 großflächige Suggilationen oder Blutungskomplikationen nach operativen Eingriffen. Die
131 Blutungsneigung korreliert nicht mit einer messbaren FVIII-Aktivität oder der
132 Hemmkörperkonzentration [17].

133 Die biologische Halbwertszeit von FVIII beträgt 8 bis 12 Stunden. Einen erhöhten FVIII-
134 Bedarf bzw. eine verkürzte Halbwertszeit findet man z. B. bei frischen großen Wundflächen,
135 bei erhöhtem Faktorenverlust infolge persistierender Blutung, bei Infektionen, Hyperthyreose
136 und im Säuglings- und Kleinkindalter [17].

137 Die klinische Wirksamkeit der rekombinanten FVIII-Präparate unterscheidet sich nicht
138 wesentlich von denen der Plasmakonzentrate. Die Pharmakokinetik zeigt bei einigen
139 rekombinanten FVIII-Konzentraten eine bis zu 1,5fach verlängerte Halbwertszeit [17, 34].

140 Derzeit befinden sich mehrere sogenannte Nicht-Gerinnungsfaktor-Therapien in
141 klinischen Zulassungsstudien bzw. sind bereits zugelassen [35]. Hierbei wird nicht der
142 fehlende FVIII substituiert, sondern eine Thrombingenerierung über andere Mechanismen
143 (bispezifischer Antikörper, Anti-TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)-Antikörper,
144 Antithrombin siRNA [Small interfering RNA]) erreicht. Diese Therapien sind ausschließlich für
145 eine blutungsvorbeugende Therapie (Prophylaxe) geeignet, nicht zur Behandlung von
146 Blutungen oder bei Operationen. Die Applikation findet subkutan statt. Der bereits
147 zugelassene bispezifische Antikörper Emicizumab hat eine Halbwertszeit von 28 bis 34
148 Tagen [15].

149 6.3.2 von-Willebrand-Faktor (vWF)

150 Der vWF ist ein hochmolekulares, adhäsives Glykoprotein mit einer multimeren Struktur
151 (Molekulargewicht 500 bis 20.000 KD). Er wird in den Endothelzellen produziert und erfüllt
152 mehrere Funktionen [5, 36, 37]:

153 ♦ Bei der primären Hämostase verbindet der vWF die Thrombozyten mit dem Kollagen des
154 Subendothels. Die Aktivität des von Willebrand-Faktors kann daher als
155 Kollagenbindungsaktivität gemessen werden.

156 ♦ Er ist an der Plättchenaggregation beteiligt über Bindung an Glykoprotein Ib/IX. Diese
157 Bindung kann in vitro durch das Antibiotikum Ristocetin herbeigeführt werden, was man
158 sich in der Messung der vWF-Aktivität zunutze gemacht hat (Ristocetin-Kofaktor).
159 Alternativ kann die vWF-Aktivität durch Bindung an ein rekombinant hergestelltes GP
160 Ib-Molekül bestimmt werden.

161 ♦ Der vWF bildet mit dem FVIII einen Komplex und verzögert so dessen Abbau im Plasma.
162 In Abwesenheit des vWF ist die Halbwertszeit des FVIII im Plasma drastisch verkürzt.

163 Die biologische Halbwertszeit des von-Willebrand-Faktors beträgt 12 bis 18 Stunden. Der
 164 vWF ist ein Akutphase-Protein, das nach Endothelzellaktivierung aus den Weibel-Palade-
 165 Körpern freigesetzt werden kann. Dieses Prinzip macht man sich bei der Therapie mit dem
 166 Vasopressin-Analogen Desmopressin zu Nutze [5, 38–40].

167 Die hereditäre vWE wird in drei Typen eingeteilt (s. Tab. 6.3.2) [18, 41]:

168 ♦ Bei Typ 1 sind die Konzentrationen des von-Willebrand-Faktors und seine Aktivität
 169 gleichermaßen auf 10 bis 30% vermindert. Er ist die häufigste Form der vWE. Häufig wird
 170 bei dieser Konstellation eine Mutation im vWF-Gen gefunden [42].

171 ♦ Bei Typ 2 (Häufigkeit etwa 1:10.000) liegt eine Störung der Struktur und/oder Funktion
 172 des vWF vor. Die Plasmakonzentration kann normal oder vermindert sein. Die häufigste
 173 Typ 2 Variante ist der Typ 2A mit Fehlen oder Verminderung der hochmolekularen
 174 Multimere. Der Typ 2B ist durch vermehrte Bindung des vWF an den
 175 Glykoproteinkomplex Ib der Thrombozyten charakterisiert und kann daher mit einer
 176 Thrombozytopenie einhergehen. Der seltene Typ 2M beschreibt eine reduzierte GP Ib-
 177 Bindung bei normaler Multimerenverteilung. Beim ebenfalls seltenen Typ 2N ist die FVIII-
 178 Bindungsfähigkeit des vWF gestört, so dass in der Diagnostik eine milde Hämophilie A
 179 vorgetäuscht werden kann.

180 ♦ Bei Typ 3 (Häufigkeit 1:400.000) fehlt der vWF vollständig, Faktor VIII:C ist auf wenige
 181 Prozent reduziert. Im Gegensatz zu den anderen Formen ist der Typ 3 in der Regel
 182 rezessiv vererbt.

183 Die vWF-Konzentration ist inter- und intraindividuell stark variabel und hängt unter anderem
 184 von der Blutgruppe ab. Eine vWF-Konzentration von 30 bis 60% ist häufig mit den
 185 Blutgruppen 0 und A2 assoziiert und muss nicht auf einer Mutation im vWF-Gen beruhen.
 186 Die blutgruppenbedingte Verminderung der vWF-Konzentration ist in der Bevölkerung mit
 187 einer Prävalenz von etwa 1% häufig und von der von Willebrand-Erkrankung Typ 1 zu
 188 unterscheiden [42].

189 Bei einer erworbenen vWE kann der vorhandene vWF durch Autoantikörper oder Bindung
 190 an andere Proteine, z. B. bei Paraproteinämie (Amyloidose, Plasmozytom), oder Zellen
 191 (Thrombozytämie, chronische Leukämie) gehemmt werden, oder durch erhöhte Scherkräfte
 192 im Blut fragmentiert werden. Häufige Ursachen hierfür sind die Aortenklappenstenose und
 193 ausgeprägte Arterienstenosen (Nierenarterien), mechanische Herzunterstützungssysteme
 194 (LAVD) sowie hohe Scherkräfte innerhalb extrakorporaler Kreisläufe, wie extrakorporeale
 195 Membranoxygenierung (ECMO) [43, 44].

196

197 Tabelle 6.3.2 Zusammenfassung der Klassifikation der von Willebrand-Erkrankung (vWE)
 198 [18, 41]

Typ	Beschreibung	vWF: RCo (IU/dL)	vWF: Ag (IU/dL)	FVIII	vWF: RCo/vWF: Ag ratio	Multimere
Typ 1	partielle quantitative vWF- Verminderung	< 30	< 30	vermin- dert oder normal	< 0,5 bis 0,7	normal HMWM
Typ 2A	verminderte vWF- abhängige Thrombozyten adhäsion	< 30	< 30 bis 200	vermin- dert oder normal	< 0,5 bis 0,7	Verlust der HMWM

Typ	Beschreibung	vWF: RCo (IU/dL)	vWF: Ag (IU/dL)	FVIII	vWF: RCo/vWF: Ag ratio	Multimere
Typ 2B	gesteigerte vWF-Affinität für GP 1b, reduzierte Thrombozytenzahl	< 30	< 30 bis 200	vermindert oder normal	< 0,5 bis 0,7	Verlust der HMWM
Typ 2M	Verminderte vWF-abhängige Thrombozytenadhäsion	< 30	< 30 bis 200	vermindert oder normal	< 0,5 bis 0,7	Normal HMWM
Typ 2N	Reduzierte vWF-Bindung von FVIII	30 bis 200	30 bis 200	signifikant reduziert	< 0,5 bis 0,7	Normal HMWM
Typ 3	komplettes Fehlen des vWF	< 3	< 3	Signifikant reduziert	Nicht anwendbar	Fehlende HMWM
Normal		50 bis 200	50 bis 200	normal	0,5 bis 0,7	Normal HMWM

- 199 Abkürzungen:
200 HMWM = High Molecular Weight Multimers
201 NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute
202 FVIII = Faktor VIII
203 vWE = von-Willebrand-Erkrankung
204 vWF:Ag = von-Willebrand Faktor Antigen
205 vWF = von-Willebrand Faktor
206 vWF:RCo = von-Willebrand-Faktor Ristocetin Aktivität

207

208 6.3.3 Faktor IX

209 Der FIX ist das Proenzym der Serinprotease FIXa, die in Gegenwart des Kofaktors VIIIa den
210 FX aktiviert. FIX wird in der Leberzelle gebildet. Er gehört zum Prothrombinkomplex und
211 benötigt somit zu seiner Synthese Vitamin K. Die FIX-Bildung wird von einem Gen auf dem
212 X-Chromosom kodiert. Die Halbwertszeit des FIX beträgt 20 bis 24 Stunden. Die FIX-
213 Aktivität ist bei der Hämophilie B vermindert. Die Blutungsgefährdung korreliert mit dem
214 Ausmaß der Aktivitätsminderung. Die Einteilung in Schweregrade entspricht derjenigen der
215 Hämophilie A. Die Häufigkeit der Hämophilie B beträgt 1:30.000 Knabengeburt. Die
216 Inzidenz einer Hemmkörper-Hämophilie beträgt bei der Hämophilie B ca. 3 bis 5% [45, 46].

217 6.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

218 6.4.1 Lagerung und Haltbarkeit

219 Grundsätzlich müssen die Gerinnungsfaktorkonzentrate und Emicizumab lichtgeschützt
220 gelagert werden. Standardtemperatur für die Aufbewahrung der Arzneimittel ist die

* vgl. Abschnitt 0.4

221 Kühlschrankschranktemperatur zwischen 2 °C bis 8 °C. Viele Gerinnungsfaktorkonzentrate und
222 Emicizumab können für einen begrenzten Zeitraum bei Raumtemperatur oder höheren
223 Temperaturen aufbewahrt werden (s. Fachinformation). Für einige Konzentrate wurde die
224 Stabilität nach Auflösen über bis zu 12 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht
225 sollte die gebrauchsfertige Lösung jedoch sofort nach Herstellung verwendet werden. Auf die
226 jeweiligen Gebrauchsinformationen/Fachinformationen wird verwiesen.

227 6.4.2 Packungsgrößen

228 Übliche Packungsgrößen sind bei:

229 Faktor VIII: 250/500/1000/1500/2000/3000 IE/Packung

230 Faktor VIII/von Willebrand-Faktor: 450/900 bzw. 500/1000 IE/Packung

231 Faktor IX: 600/1200 IE/Packung bzw. 250/500/1000/2000/3000 IE/Packung

232 Aktiviertes PPSB (APCC): 500/1000 IE/Packung

233 rFVIIa : 1/2/5 mg/Packung

234 Emicizumab: 30/60/105/150 mg/Packung

235 6.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

236 6.5.1 Allgemeines

237 Die betreffenden Arzneimittel werden zur Behandlung der Hämophilie A oder B oder der von-
238 Willebrand-Erkrankung verwendet. Die folgenden Empfehlungen basieren auf nationalen und
239 internationalen Leitlinien aus dem Vereinigten Königreich, Schweden, Österreich, Italien und
240 der World Federation of Haemophilia [47–54].

241 Entscheidend für die Indikation/und Dosierung sind:

242 ♦ die Ziele der Hämophilie-Therapie, insbesondere:

- 243 • die Verhütung von Blutungen,
- 244 • die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- 245 • die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- 246 • die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

247 ♦ weitere Kriterien, die die Hämophilie-Therapie beeinflussen, wie:

248 • das Patientenkollektiv

249 – Lebensalter (z.B. Kleinkinder und Säuglinge benötigen wegen des höheren
250 Plasmavolumens, geringerer Recovery und kürzeren Halbwertszeit von FVIII/IX eine
251 höhere Dosis/kg KG),

252 – Vorgeschichte,

253 – Schweregrad,

254 – Hemmkörperbildung,

255 – individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit,

256 – Nebenwirkungen der Therapie,

257 • die klinische Situation

258 – Häufigkeit und Ort der Blutung,

259 – jeweiliger Zustand der Gelenke,

260 – Begleiterkrankungen (Leberleiden, insbesondere HCV und HBV; HIV),

- 261 - Behandlungsanlass,
- 262 • die soziale Situation, der Patientenwille sowie die ärztliche Erfahrung.
- 263 Die bei den nach Auflistung der einzelnen Indikationen und Kontraindikationen angegebenen
- 264 Dosierungsempfehlungen für die Faktorenkonzentrate sind mittlere Dosierungen der
- 265 Initialdosis, die sich im Einzelfall nach den genannten Zielen und Kriterien auszurichten
- 266 haben. Angestrebt wird für die Dauerbehandlung ein Talspiegel von minimal 3 bis 5%, um
- 267 das Auftreten von Gelenkarthropathien zu verhindern [27, 55, 56]. Bei schweren
- 268 Blutungsereignissen oder großen operativen Eingriffen sind Talspiegel im Normbereich
- 269 erforderlich.
- 270

Die Behandlung soll grundsätzlich in einem Hämophiliezentrum (sog. „Comprehensive Care Centre“) oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen [57–59].	1 C+
--	------

- 271
- 272 Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat eine Richtlinie für die ambulante
- 273 Behandlung von Hämophilie-Patienten im Krankenhaus nach § 116b SGB V erlassen,
- 274 welche die anzubietenden diagnostischen und therapeutischen Prozeduren sowie die
- 275 sächlichen und personellen Anforderungen an ein Hämophiliezentrum festlegt [60].
- 276 6.5.2 Indikationen zur Therapie mit Faktorenkonzentraten und Emicizumab*
- 277 Behandlungsmodalitäten:
- 278

Eine Behandlung mit Faktorenkonzentraten soll bei spontanen oder traumatischen Blutungen jeglicher Lokalisation erfolgen (Bedarfsbehandlung) [47].	1 C+
Eine blutungsvorbeugende Behandlung soll bei operativen Eingriffen erfolgen.	1 C+
Eine zeitlich befristete blutungsvorbeugende Behandlung sollte bei besonderen körperlichen und psychischen Belastungen (z. B. Rehabilitation, Examen) erfolgen [61, 62].	1 C
Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung mit Faktorkonzentraten oder mit Emicizumab soll bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie in Form der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung erfolgen mit dem Ziel, die Manifestation einer hämophilen Arthropathie oder deren Fortschreiten zu vermeiden [63–68].	1 A
Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung soll auch bei mittelschwerer Hämophilie indiziert sein, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten [55, 56, 69, 70]	1C+

- 279
- 280 ♦ FVIII-Konzentrate werden gegeben bei Verminderung der FVIII-Aktivität bei Hämophilie A
- 281 und erworbener Hemmkörper-Hämophilie gegen FVIII.
- 282 ♦ Emicizumab wird gegeben zur Blutungsprophylaxe (Dauerbehandlung) bei Patienten mit
- 283 Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper gegen FVIII [71, 72].
- 284 ♦ FVIII-/vWF-Konzentrate werden gegeben bei Mangel oder Defekt des vWF bei von-
- 285 Willebrand-Erkrankung, FVIII-Mangel und erworbener Hemmkörper-Hämophilie, je nach
- 286 Zulassung.

* vgl. Abschnitt 0.4

- 287 ♦ Reine vWF-Konzentrate werden gegeben bei Mangel oder Defekt des vWF bei von-
288 Willebrand-Erkrankung.
- 289 ♦ FIX-Konzentrate werden gegeben bei FIX-Mangel bei Hämophilie B.
- 290 ♦ Aktiviertes PPSB- und rekombinantes FVIIa-Präparat werden vorwiegend zur Behandlung
291 von Patienten mit Hemmkörpern gegen FVIII gegeben [12].
- 292 ♦ Rekombinanter porciner FVIII wird gegeben bei erworbener Hemmkörper-Hämophilie.
- 293 ♦ Die Therapie bei Blutungen kann durch lokale Maßnahmen (z. B. mechanischen Druck,
294 Applikation von Antifibrinolytika, Fibrinkleber) unterstützt werden.

295 6.5.3. Dosierung, Art der Anwendung von Faktorkonzentraten und Emicizumab*

296 Zur Behandlung der Hämophilie gibt es Faktorkonzentrate mit verschiedenen
297 Pharmakokinetiken (Halbwertszeiten) und Nicht-Faktor-Arzneimittel, von denen in 2018 und
298 2019 der bispezifische Antikörper Emicizumab zugelassen war. Faktorkonzentrate werden
299 sowohl zur Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) als auch zur Therapie von
300 Blutungsereignissen und zur Durchführung von Operationen eingesetzt. Dosierungen sind
301 individualisiert und richten sich nach Alter, Indikation und pharmakokinetischem Profil (s.
302 Abschnitt 6.5.3.1. bis 6.5.3.4.). Emicizumab ist zur Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe)
303 von Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper zugelassen (s. Abschnitt 6.5.3.5.).

304 6.5.3.1. Faktorkonzentrate*

305 Die Dosisempfehlungen beruhen auf den Leitlinien des Vereinigten Königreiches
306 Großbritannien und Nordirland [49, 51, 73, 74], von Österreich [48] und der World Federation
307 of Hemophilia (WFH) [47] sowie den jeweils angegebenen Referenzen. Da es inzwischen
308 Faktorkonzentrate mit sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten gibt, ist immer auch die
309 Fachinformation hinzuzuziehen.

310 Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wird in Einheiten (IE) angegeben. Eine Einheit eines
311 Gerinnungsfaktors entspricht der Messgröße „100%“ und ist definiert als diejenige Aktivität,
312 die in 1 ml eines Plasmapools gesunder Spender enthalten ist.

313

Die Gabe von 1 E/kg KG führt zum Anstieg des jeweiligen Faktors im Plasma um 1 bis 2%.
--

314

315 Auf die spezifischen Aussagen zur „incremental recovery“ in den Fachinformationen der
316 Hersteller wird hingewiesen.

317 Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B kommt es nach der Erstinjektion häufig
318 nur zu einem Anstieg um 1%. Erst wenn das Equilibrium zwischen Blut und extravasalem
319 Raum hergestellt ist, kann man mit einem Anstieg um 2% nach Gabe von 1 E/kg KG des
320 Faktorkonzentrates rechnen und dementsprechend ggf. niedriger dosieren.

321 Während Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A fast ausschließlich FVIII-
322 Konzentrate benötigen, können viele Patienten mit milder Hämophilie A oder vWE Typ 1,
323 abgesehen von schwereren Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit
324 Desmopressin (DDAVP) behandelt werden. Vor DDAVP-Gabe ist ein Test auf
325 Ansprechbarkeit indiziert [5, 38–40].

- 326 ♦ Gerinnungsfaktorkonzentrate werden grundsätzlich im Bolus langsam i.v. injiziert.
- 327 ♦ Aufgrund der guten Stabilität heutiger Faktorkonzentrate ist zum Erreichen eines
328 gleichmäßigen Plasmaspiegels, insbesondere im stationären Bereich, eine kontinuierliche
329 Infusion möglich. Dadurch kann eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit

* vgl. Abschnitt 0.4

- 330 erreicht werden. In einigen Publikationen wird die Möglichkeit einer vermehrten
 331 Hemmkörperbildung gegen den zugeführten Faktor bei kontinuierlicher Infusion diskutiert
 332 [75].
- 333 ♦ Die Dosisempfehlungen geben die Spannbreite der üblichen Initialdosis an. Die weitere
 334 Dosierung wird durch die jeweilige klinische Situation bestimmt und mittels
 335 Faktorenbestimmung überwacht. Dabei ist das pharmakokinetische Profil des
 336 Faktorkonzentrates zu berücksichtigen.

337 6.5.3.2 Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten im Kindesalter bei Hämophilie A,
 338 Hämophilie B oder von-Willebrand-Erkrankung*

339 Dauerbehandlung zur Erreichung der unter Abschnitt 6.5.1 angegebenen Therapieziele:

- 340 ♦ Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine
 341 Regel empfohlen [64, 67, 68].
- 342 ♦ Beginn möglichst vor erster Gelenkblutung oder bei häufigen anderen Blutungen (primäre
 343 Prophylaxe) in der Regel im Alter zwischen 6. bis 18. Lebensmonat [48, 76].
- 344 ♦ Individuelle Anpassung je nach Blutungsphänotyp und Alter.
- 345 ♦ Talspiegel sollte über 3 bis 5% liegen [27, 55, 56, 77].

346

Mittlere Dosis: 20 bis 50 E/kg KG, je nach Präparat zwei-bis dreimal/Woche oder jeden 2. Tag. Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche, je nach Präparat ein bis dreimal/Woche [48, 73, 74, 78]	1 A
---	-----

347

348 Die Dosierungen sollten entsprechend der Fachinformation der einzelnen Produkte
 349 gewählt und ggf. zum Erreichen des erforderlichen Talspiegels gerade bei Kindern individuell
 350 angepasst werden. Mithilfe pharmakokinetischer Untersuchungen und Tools können Dosis
 351 und Dosierungsintervall optimiert werden. Die prophylaktische Therapie soll im Jugend- und
 352 Erwachsenenalter weiter geführt werden.

353 Für Kinder mit einer schweren vWE (Typ 3) ist in der Regel analog der schweren
 354 Hämophilie in Abhängigkeit vom Blutungsphänotyp ebenfalls eine prophylaktische Therapie
 355 mit einem FVIII-/vWF- haltigen Konzentrat oder einem reinen vWF-Konzentrat indiziert. [49,
 356 79]

357 Behandlung bei Bedarf im Kindesalter:

- 358 ♦ Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation
- 359 ♦ Dauer: bis zum Abklingen der blutungsbedingten Symptomatik

360

361 Tab. 6.5.3.2: Behandlung bei Bedarf im Kindesalter: mittlere Initialdosis

Indikation	Mittlere Initialdosis E/kg KG
Muskelblutungen	30 bis 40
Gelenkblutungen	40 bis 60
lebensbedrohliche Blutung	80 bis 100
Operationen bei großen Wundflächen, z. B. TE bei kleinen Wundflächen	80 bis 100 50 bis 100

362

363 Die Behandlung der mittelschweren Hämophilie erfolgt in der Regel bei Bedarf (Dosierung
364 wie bei schwerer Hämophilie). Die Dauerbehandlung bei mittelschwerer Hämophilie ist
365 abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie
366 bei schwerer Hämophilie. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und einer Faktor-
367 Reaktivität von < 3% können besonders von einer Dauerbehandlung profitieren [55, 56, 69,
368 70].

369 Die meisten Kinder mit milder Hämophilie oder vWE Typ 1 können ab dem 5. Lebensjahr,
370 abgesehen von schwereren Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem
371 synthetischen Vasopressin-Analogon DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) in
372 einer Dosis von 0,3 µg/kg KG oder als Nasenspray (Dosierung siehe Fachinformation)
373 behandelt werden [5, 38–40]. Wegen der Gefahr der Hyponatriämie und zerebraler
374 Krampfanfälle ist bei der Anwendung bei Kleinkindern (< 5 Jahren) Vorsicht geboten. Wenn
375 möglich, sollte die Wirkung von DDAVP ausgetestet werden (bei Typ 2 und Typ 3 der vWE
376 ist DDAVP häufig nicht wirksam). Bei nicht ausreichendem Ansprechen oder Tachyphylaxie
377 nach mehrfacher Gabe oder bei fehlender Austestung muss auch bei milden Formen im
378 Blutungs- oder OP-Fall auf ein FVIII-/vWF-haltiges Konzentrat ausgewichen werden. Bei
379 entsprechender Vorlaufzeit (12 bis 24 Stunden) kann auch ein reines vWF-Konzentrat
380 verwendet werden.

381 Akute bedrohliche Blutungen bei vWE Typ 1 oder bei vWE Typ 2 und Typ 3 werden mit
382 FVIII-/vWF-Konzentrat behandelt. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der
383 klinischen Situation.

384 Für die Dosierung und altersspezifische Indikation der FVIII-freien vWF-Konzentrate
385 verweisen wir auf die Fachinformation.

386

Vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei schwerer von-Willebrand-Erkrankung Typ 1 oder bei von-Willebrand-Erkrankung Typ 2 und Typ 3 sollte Faktor VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrat oder bei entsprechender Vorlaufzeit auch Faktor VIII freies von-Willebrand-Faktor-Konzentrat gegeben werden. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Situation (s. a. Fachinformation) [49, 79].	1 C
---	------------

387

388 6.5.3.3 Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten im Erwachsenenalter bei
389 Hämophilie A, Hämophilie B oder von-Willebrand-Erkrankung*

390 Die Behandlung der mittelschweren Hämophilie erfolgt in der Regel bei Bedarf (Dosierung
391 wie bei schwerer Hämophilie). Die Dauerbehandlung bei mittelschwerer Hämophilie ist
392 abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie
393 bei schwerer Hämophilie. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und einer Faktor-
394 Reaktivität von <3% können besonders von einer Dauerbehandlung profitieren [55, 56, 69,
395 70].

396

* vgl. Abschnitt 0.4

<p>Die meisten Patienten mit milder Hämophilie A oder von-Willebrand-Erkrankung Typ 1 sollten, abgesehen von schwereren Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem synthetischen Vasopressin-Analogon DDAVP (Desmopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG oder als Nasenspray (Dosierung siehe Fachinformation) behandelt werden [5, 38–40].</p> <p>Bedrohliche Blutungen oder vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei von-Willebrand-Erkrankung Typ 1 oder bei von-Willebrand-Erkrankung Typ 2 und Typ 3 sollten mit Faktor VIII-/von-Willebrand-Faktor-Konzentrat oder bei Elektiveingriffen mit entsprechender Vorlaufzeit von 12 Stunden auch mit einem Faktor VIII freiem von-Willebrand-Faktor-Konzentrat behandelt werden. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der individuellen klinischen Situation (s. a. Fachinformation) [49, 79].</p>	1 C
--	-----

397

Zur Behandlung bei Bedarf werden die folgenden Dosierungen empfohlen: Die Dosisempfehlungen beruhen im Wesentlichen auf den Leitlinien des Vereinigte Königreiches Großbritannien und Nordirland [49, 51, 73, 74], von Österreich [48] und der WFH [47]:	1 C+
--	------

Indikation/Blutungstyp	Mittlere Initialdosis (E/kg KG)*
Muskelblutungen	20 bis 40
Gelenkblutungen	40 bis 60
lebensbedrohliche Blutung	50 bis 80
Weichteilblutungen	
◆ bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z.B. Hirnblutungen, Zungenbiss, Carpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkel-, Waden-, Muskelblutungen)	40 bis 60
◆ kleinere Haut- und Muskelblutungen	15 bis 30
Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen	
◆ gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen	30 bis 60
◆ Epistaxis	20 bis 40
◆ Hämaturien	20 bis 40
Operationen	
◆ Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomie	50 bis 80
◆ Operationen mit kleinen Wundflächen (z.B. Zahnextraktionen, Herniotomie)	25 bis 40

398 * orientierende Spannbreite

399

<p>Für Erwachsene mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen [63, 65–67]:</p> <p>Mittlere Dosis: 20 bis 50 E/kg KG, je nach Präparat zwei- bis dreimal/Woche oder jeden 2. Tag.</p> <p>Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche, je nach Präparat ein bis dreimal/Woche [48, 73, 74, 78]</p>	1 A
---	-----

400

401 6.5.3.4 Behandlung der erworbenen Von Willebrand-Erkrankung
 402 Wenn bekannt sollte primär die Grunderkrankung behandelt werden.
 403 Bei Patienten mit extrakorporalen Kreisläufen sollten alle Stellen im System auf erhöhte
 404 Scherkräfte überprüft werden.
 405 Die Therapie bei Blutungen kann durch Gabe von Antifibrinolytika unterstützt werden.
 406

Bei Patienten mit Autoantikörpern könnte primär mit iv IgG (je 1g/kg KG an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) und Immunsuppression behandelt werden.	2 C
Bei akuten Blutungen oder vor invasiven Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko sollte eine Faktor VIII Aktivität und eine von Willebrandfaktor Aktivität von mindestens 50% erreicht und bis zur primären Wundheilung gehalten werden.	1 C
Bei Patienten mit Faktor VIII unter 50% und reduzierter von-Willebrand-Faktor-Aktivität sollten Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor-haltige Konzentrate während der akuten Behandlung gegeben werden.	1 C
Bei Patienten mit normaler oder hochnormaler Faktor VIII-Aktivität und reduzierter von-Willebrand-Faktor-Aktivität könnten präferenziell reine von-Willebrand-Faktor-haltige Konzentrate gegeben werden.	2 C

407

408 6.5.3.5 Indikationen und Dosisempfehlungen für Faktorkonzentrate für die
 409 Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII
 410 bei Hämophilie A*

411 6.5.3.5.1 Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)

412 ♦ Low Responder (< 5 Bethesda-Einheiten, BE), Möglichkeit des Überspielens mit Faktor-
 413 VIII-Konzentrat:

414

Faktor VIII soll hoch dosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor VIII-Spiegel verabreicht werden [52, 80].	1 C+
Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe (s. Kap. 7.4) angewendet werden [52, 80]. Bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie: 90 µg/kg KG [53, 81].	1 C+
Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) als Initialdosis bis 100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 E/kg KG täglich (Tageshöchstdosis: 200 IE kg KG) verabreicht werden [52, 80, 82, 83]. Cave: bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie s. Abschnitt 6.5.4.	1 A

415

416 ♦ High Responder (> 5 BE):

1) Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe (s. Kap. 7.4) angewendet werden [52, 80]. Bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie 90 µg/kg KG [53, 81].	1 C+
2) Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) als Initialdosis bis 100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 E/kg KG täglich (Tageshöchstdosis: 200 IE kg KG) verabreicht werden [52, 80, 82, 83]. Cave: bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie s. Abschnitt 6.5.4.	1 A

* vgl. Abschnitt 0.4

3) Bei Notfällen und Versagen der beiden vorgenannten Behandlungen, 1) und 2), und Hemmkörpertiter < 15 BE soll die Gabe von rekombinatem porcinen FVIII mit Initialdosis 200 E/kg KG erwogen werden**.	1C+
4) Bei Notfällen und Versagen der beiden erstgenannten Behandlungen, 1) und 2), sollte eine Immunadsorptionsapherese erwogen werden [84].	1 C

417 **In 2019 besteht für die Behandlung der kongenitalen Hämophilie mit Hemmkörpern noch
418 keine Zulassung.*

419 6.5.3.5.2 Blutungsvorbeugende Therapie (Prophylaxe) bei Hämophilie A mit
420 Hemmkörpern (Kinder und Erwachsene) *

421 Eine Prophylaxe zur Reduktion von Blutungen und zur Vermeidung bzw. Fortschreiten von
422 Gelenkarthropathie wird bei Patienten mit Hämophilie und Vorliegen eines Hemmkörpers
423 allgemein empfohlen [71, 77, 85–87].

424

Emicizumab (s. Abschnitt 6.5.3.5) [71, 72, 88] Cave: gleichzeitige Gabe von APCC (s. 6.5.4)	1 A
Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) 85 IE /kg KG dreimal/Woche bis 50 IE/kg KG zweimal/Tag [85, 87, 89]	1 A
Rekombinanter Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder (s. Kap. 7.4) oder 270 µg / kg KG einmal/Tag. [52, 80, 86, 90] **	1 C+

425 ** rFVIIa hat keine Zulassung für eine Blutungsprophylaxe wir aber in der internationalen
426 Praxis hierfür ohne Einschränkungen eingesetzt. Für einige Indikationen (keine Boosterung
427 des Hemmkörpers) gibt es keine Alternative zum rFVIIa.*

428

429 6.5.3.5.3 Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz (Kinder und
430 Erwachsene) *

431 In Deutschland wird derzeit in Fachkreisen der Immuntoleranztherapie (ITT) zur Eliminierung
432 eines hochtitrigen Inhibitors (High Responder) bei angeborener Hämophilie A der Vorzug
433 gegeben gegenüber einer alleinigen blutungsvorbeugenden Therapie mit Emicizumab. Nach
434 erfolgreicher Eliminierung ist eine Blutungsbehandlung mit FVIII-Konzentraten effizient
435 möglich, unabhängig davon, ob die weitere Blutungsprophylaxe mit FVIII oder mit
436 Emicizumab erfolgt.

437 Die Elimination des Hemmkörpers kann mit verschiedenen Protokollen erfolgen: einem
438 Protokoll mit hoher Faktorkonzentratdosis, das in den Varianten 100 bis 150 bis 200 IE/kg
439 KG ein bis zweimal/Tag angewendet wird und einem Protokoll mit niedriger
440 Faktorkonzentratdosis, das in den Varianten 50 bis 100 IE/kg KG dreimal/Woche
441 angewendet wird (Referenz). Beide Protokolle haben eine Erfolgswahrscheinlichkeit von
442 etwa 70%. [80, 89, 91, 92].

443 Der maximale Hemmkörpertiter ist ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg des ITT-
444 Protokolls. Bei einem maximalen Hemmkörpertitern > 50 BE sinkt die
445 Erfolgswahrscheinlichkeit signifikant. Hier könnte das Protokoll mit hoher
446 Faktorkonzentratdosis Vorteile aufweisen [93].

447 Zur Blutungsprophylaxe kann entweder Emicizumab oder eines der Bypasspräparate
448 APCC (50 IE/kg KG) oder rFVIIa (90 µg/kg KG) gegeben werden [93]. rF VIIa hat keine
449 Zulassung für eine Blutungsprophylaxe, wird aber in der internationalen Praxis hierfür ohne
450 Einschränkungen eingesetzt*. Für einige Indikationen (keine Boosterung des Hemmkörpers)
451 gibt es keine Alternative zum rF VIIa.

* vgl. Abschnitt 0.4

<p>Low Responder (< 5 BE) Auch ohne klinische Symptomatik könnte Faktor VIII-Konzentrat dreimal/Woche, Dosis: 50 bis 100 E/kg KG, mit Option eines Eskalationsregimes, bis normale Recovery und Halbwertszeit erreicht wird, gegeben werden. Hemmkörperkontrolle anfangs ein- bis zweimal wöchentlich erforderlich; nach Beseitigung des Inhibitors Dauerbehandlung mit Faktor VIII-Konzentrat [52, 80].</p>	2 C
<p>High Responder (> 5 BE): Protokoll mit hoher Faktor VIII-Konzentratdosis: Faktor VIII-Konzentrat-Dosis: 100 bis 150 bis 200 E/kg KG soll zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden; danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit Emicizumab oder einem der Bypasspräparate APCC (50 IE/kg KG) oder rFVIIa (90 µg/kg KG) zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich [52, 80, 89, 92].</p>	1 C+
<p>High Responder (> 5 BE): Protokoll mit niedriger Faktor VIII-Konzentratdosis: Alternativ kann bei einem High Responder (> 5 BE) Faktor VIII-Konzentrat in geringerer Dosis mit 50 bis 100 IE/kg KG dreimal/Woche bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden; danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit Emicizumab oder einem der Bypasspräparate APCC (50 IE/kg KG) oder rFVIIa (90 µg/kg KG) zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich [52, 80, 89, 91].</p>	1C+
<p>Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt ein Abbruch in der Regel nach drei Jahren. In seltenen Fällen auch längere Therapiezeiten [94, 95].</p>	2 C

453

454 6.5.3.6. Behandlung der erworbenen Hämophilie A

455 6.5.3.6.1 Allgemeine Empfehlungen

456 Wenn bekannt sollte die für die erworbene Hämophilie A ursächliche Grunderkrankung, z. B.
457 Tumor, Medikamente, behandelt werden.

458 Operative Eingriffe sollten wegen des Blutungsrisikos und auch wegen der
459 Immunsuppression nur bei vitaler Bedrohung durchgeführt werden.

460 Die Therapie bei Blutungen kann durch Gabe von Antifibrinolytika, insbesondere bei
461 Schleimhautblutungen, unterstützt werden.

462 Die Patienten sind in der Regel älter und leiden oft an multiplen, insbesondere
463 kardiovaskulären Komorbiditäten und sollten bei Kontrolle der Blutungsverhältnisse und
464 messbaren FVIII-Aktivitäten eine frühzeitige Thromboseprophylaxe erhalten.

465 6.5.3.6.2 Behandlung der akuten Blutung

466

<p>Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG als Einzelgabe (s. Kap. 7.4) angewendet werden [32, 33].</p>	1 B
<p>Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat als mittlere Initialdosis 50-100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50-100 E/kg KG alle 6 bis 12 Stunden (Tageshöchstdosis: 200 IE/kg KG) verabreicht werden [32, 33].</p>	1 B
<p>Alternativ soll rekombinanter porciner Faktor VIII gegeben werden (Initialdosis 200 IE/kg, weitere Dosierung nach Laborparameter und klinischem Verlauf) [96].*</p>	1 B

Bei einem niedrigtitrigem Antikörper und/oder messbaren FVIII-Spiegeln könnte auch eine ausreichend hohe Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg) FVIII gegeben werden, um messbare FVIII-Spiegel zu erreichen und die Blutung zu stoppen [32].	2 C
Eine hohe FVIII Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg) kombiniert mit Immunadsorption kann sehr schnell zu einer effizienten Abreicherung des Antikörpers und zu messbaren FVIII-Aktivitäten führen, wird aber nur von wenigen Zentren als First-Line Therapie durchgeführt [33, 97, 98].	1 B

467 * Die Kreuzreaktivität der humanen Antikörper gegenüber porcinem rFVIII ist in der Regel bei
468 Patienten mit erworbener Hämophilie A so gering, dass mit der Initialdosis von 200 IE/kg
469 messbare FVIII-Spiegel und eine Kontrolle der Blutung erreicht wird. In der Zulassungsstudie
470 wurde eine sofortige Kontrolle der Blutung bei 24 von 28 Patienten erreicht [96].

471 6.5.3.6.3 Immunsuppressive Therapie zur Erzeugung einer Immuntoleranz

472 Es handelt es sich bei der erworbenen Hämophilie A um eine Autoimmunerkrankung, die
473 primär mit einer Immunsuppression behandelt wird [17, 33].

474 Eine immunsuppressive Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung beginnen.

475 Erstlinientherapie erfolgt mit Prednisolon oral, 1 bis 2 mg/kg als Monotherapie oder in
476 Kombination mit Cyclophosphamid oral, 1 bis 2 mg/kg/ Tag oder als Puls Therapie 15 mg/kg
477 alle 2 bis 3 Wochen. Cyclophosphamid sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden
478 werden.

479 Bei Kontraindikation gegen Standardimmunsuppression oder als Zweitlinientherapie Gabe
480 von Rituximab (375 mg/m²/Woche über 4 Wochen).

481 Nach erfolgreicher Toleranzinduktion sollte eine Kontrolle der FVIII-Aktivität und des
482 Hemmkörpers alle 6 bis 12 Monate und ebenfalls vor jedem operativen Eingriff erfolgen.

483 6.5.3.7. Emicizumab

484 Emicizumab wird ausschließlich für die Blutungsprophylaxe (Dauerbehandlung) eingesetzt.
485 Es ist nicht zur Behandlung von Blutungen oder zur Durchführung von Operationen geeignet.
486 Emicizumab wird subkutan verabreicht.

487 Die Dosierung ist für alle Indikationsbereiche gleich, d. h. Kinder und Erwachsene mit und
488 ohne Vorliegen eines Hemmkörpers gegen FVIII erhalten die gleiche Dosis. Zunächst findet
489 über 4 Wochen eine Aufsättigung der Emicizumab-Plasmakonzentration mit 3 mg/kg KG
490 statt. Anschließend wird eine Erhaltungsdosis gegeben. Hierfür gibt es drei Optionen: 1,5
491 mg/kg KG pro Woche, 3 mg/kg KG alle 2 Wochen oder 6 mg/kg KG alle 4 Wochen [71, 72,
492 88].

493 Blutungen werden bei Patienten mit Hämophilie A ohne Hemmkörper mit FVIII-Konzentrat
494 [60] und bei Hämophilie A-Patienten mit Hemmkörper bevorzugt mit rFVIIa behandelt [44,
495 71]. Cave bei der gleichzeitigen Anwendung von APCC (s. Abschnitt 6.5.4)

496 6.5.4 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

497 ♦ Bei zutreffender Indikationsstellung sind Kontraindikationen für FVIII-/vWF-Konzentrate
498 und FIX-Konzentrate nicht bekannt.

499 ♦ Bei Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravasalen Gerinnung)
500 besteht die Gefahr, dass durch aktiviertes PPSB-Präparat (APCC) bzw. rF VIIa-Präparat
501 der Prozess verstärkt werden kann. Bei vermuteter oder nachgewiesener koronarer
502 Herzkrankheit sowie bei akuten Thromboembolien sollten diese nur bei
503 lebensbedrohlichen Blutungen injiziert werden.

504 ♦ Bei Emicizumab-Prophylaxe und gleichzeitiger, wiederholter Gabe von APCC kann es zu
505 thromboembolischen Ereignissen und thrombotischer Mikroangiopathie kommen. Bei

506 einer APCC-Gabe von mehr als 100 IE/kg KG über mehr als 24 Stunden liegt das Risiko
507 für eine solche Komplikationen bei über 50% [53, 71].

508 6.6 Unerwünschte Wirkungen

509 ♦ Bei Gerinnungsfaktorkonzentraten und Emicizumab können selten allergische Reaktionen
510 auftreten. Bei 20 bis 25% der Patienten mit Emicizumab-Prophylaxe treten überwiegend
511 milde Hautreaktionen an der Einstichstelle auf, welche die Therapie in der Regel nicht
512 beeinträchtigen [71, 72, 88].

513 ♦ Bei Faktorkonzentraten kann der Patient Antikörper gegen den substituierten
514 Gerinnungsfaktor entwickeln. Das Risiko für die Antikörperentwicklung beträgt bei
515 Patienten mit schwerer Hämophilie A zwischen 20 bis 40% und bei Patienten mit
516 schwerer Hämophilie B 3 bis 5%. Bei Patienten mit vWE ist eine Antikörperbildung sehr
517 selten. Die Gründe sind multifaktoriell und umfassen die Art der Mutation, die
518 Behandlungsintensität und die Art des Produktes [29].

519 ♦ Eine Antikörperentwicklung gegen Emicizumab tritt bei 3 bis 4% der Patienten auf. Ein
520 Teil der Antikörper ist transient. Die Gründe der Antikörperentwicklung sind nicht bekannt
521 [99].

522 ♦ Für weitere Informationen, u. a. zu den Meldepflichten, s. Kap. 11.

523 6.7 Dokumentation

524 Für FVIII-Konzentrate, FVIII-/vWF-Konzentrate, FIX-Konzentrate, Aktivierte Prothrombin-
525 Konzentrate und Emicizumab besteht patienten- und produktbezogene
526 Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

527 6.8 Literatur

528 1. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, et al.: Pathogen safety of long-term treatments for
529 bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica* 2013; 98(10): 1495–8.

530 2. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al.: Pathogen reduction/inactivation of products
531 for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to
532 patients? *Ann Hematol* 2017; 96(8): 1253–70.

533 3. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, et al.: Treatment of hemophilia with glycine-
534 precipitated factor 8. *N Engl J Med* 1966; 275(9): 471–5.

535 4. Beeser H: Characterization of highly purified factor VIII products. *Ann Hematol* 1991;
536 63(3): 126–30.

537 5. Berntorp E: Plasma product treatment in various types of von Willebrand's disease.
538 *Haemostasis* 1994; 24(5): 289–97.

539 6. Mannucci PM: Moderne Therapieformen zur Behandlung von Hämophilie.
540 *Hamostaseologie* 1994; 14(02): 60–8.

541 7. Berntorp E, Björkman S, Carlsson M, Lethagen S, Nilsson IM: Biochemical and in vivo
542 properties of high purity factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1993; 70(5): 768–73.

543 8. Thompson AR: Factor IX concentrates for clinical use. *Semin Thromb Hemost* 1993;
544 19(1): 25–36.

545 9. Carcao M: Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates.
546 *Haemophilia* 2014; 20 Suppl 4: 99–105.

547 10. Mancuso ME, Santagostino E: Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life
548 FVIII/IX Concentrates. *J Clin Med* 2017; 6(4).

- 549 11. Tiede A: Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb*
550 *Haemost* 2015; 13 Suppl 1: S176-9.
- 551 12. Barthels M: Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant
552 factor VIIa in the treatment of bleeding episodes in patients with factor VII and IX inhibitors.
553 *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1): 31-38.
- 554 13. Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, Schwarz HP: FEIBA: mode of action. *Haemophilia*
555 2004; 10 Suppl 2: 3–9.
- 556 14. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al.: Pro- and anticoagulant factors facilitate
557 thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic
558 therapy. *Haemophilia* 2016; 22(4): 615–24.
- 559 15. Kitazawa T, Shima M: Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation
560 factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol* 2018.
- 561 16. Lai J, Hough C, Tarrant J, Lillicrap D: Biological considerations of plasma-derived and
562 recombinant factor VIII immunogenicity. *Blood* 2017; 129(24): 3147–54.
- 563 17. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al.: Prognostic factors for remission of and survival
564 in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;
565 125(7): 1091–7.
- 566 18. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, et al.: Update on the pathophysiology and
567 classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand
568 Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2103–14.
- 569 19. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, et al.: Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a
570 von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-
571 inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005; 3(10): 2219–27.
- 572 20. Turecek PL, Spannagl M, Kragh T, et al.: Zur Funktion der großen Multimere in
573 rekombinantem humanem von Willebrand Faktor – Ein Review physiko-und biochemischer
574 Studien und von Ergebnissen aus Tiermodellen und klinischen Studien in Patienten mit von
575 Willebrand Syndrom. *Hamostaseologie* 2017; 37(S 01): S15-S25.
- 576 21. Lillicrap D, Schiviz A, Apostol C, et al.: Porcine recombinant factor VIII (Obizur; OBI-1;
577 BAX801): product characteristics and preclinical profile. *Haemophilia* 2016; 22(2): 308–17.
- 578 22. Giansily-Blaizot M, Schved J-F: Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia:
579 mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol* 2017; 8(12): 345–52.
- 580 23. Berntorp E: Die Auswirkungen einer Substitutionstherapie auf das Immunsystem von
581 Blutern. *Hamostaseologie* 1994; 14(02): 74–80.
- 582 24. Pan J, Dinh TT, Rajaraman A, et al.: Patterns of expression of factor VIII and von
583 Willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo. *Blood* 2016; 128(1): 104–9.
- 584 25. Aldedort L M, Haschmeyer R H, Pettersson H: A longitudinal study of orthopaedic
585 outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study
586 Group. *Journal of Internal Medicine* 1994; 236(4): 391–9.
- 587 26. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U: Long-term therapy and on-
588 demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of
589 experience. *Haemostasis* 1992; 22(5): 251–8.
- 590 27. Oldenburg J: Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations
591 of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125(13): 2038–44.
- 592 28. Gouw SC, van der Bom JG, van den Marijke Berg H: Treatment-related risk factors of
593 inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort
594 study. *Blood* 2007; 109(11): 4648–54.

- 595 29. Oldenburg J, Pavlova A: Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX.
596 Haemophilia 2006; 12 Suppl 6: 15–22.
- 597 30. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and
598 Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2054–64.
- 599 31. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al.: Acquired hemophilia A: Updated review
600 of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92(7): 695–705.
- 601 32. Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al.: Acquired inhibitors of clotting factors:
602 AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015; 13(3): 498–
603 513.
- 604 33. Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al.: Diagnosis and management of acquired
605 coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162(6): 758–73.
- 606 34. Liew K: Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an
607 embarrassment of riches? *J Blood Med* 2017; 8: 67–73.
- 608 35. Franchini M, Mannucci PM: Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current
609 update. *Blood Transfus* 2018; 16(5): 457–61.
- 610 36. Lillicrap D: von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding,
611 diagnosis, and therapy. *Blood* 2013; 122(23): 3735–40.
- 612 37. James AH, Eikenboom J, Federici AB: State of the art: von Willebrand disease.
613 *Haemophilia* 2016; 22 Suppl 5: 54–9.
- 614 38. Mannucci PM, Vicente V, Alberca I, et al.: Intravenous and subcutaneous
615 administration of desmopressin (DDAVP) to hemophiliacs: pharmacokinetics and factor VIII
616 responses. *Thromb Haemost* 1987; 58(4): 1037–9.
- 617 39. Lusher JM: Response to 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in von Willebrand
618 disease. *Haemostasis* 1994; 24(5): 276–84.
- 619 40. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al.: Biologic response to desmopressin in
620 patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter
621 European study. *Blood* 2004; 103(6): 2032–8.
- 622 41. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al.: von Willebrand disease (VWD): evidence-
623 based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute
624 (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2): 171–232.
- 625 42. Swystun LL, Lillicrap D: Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in
626 health and disease. *J Thromb Haemost* 2018; 16(12): 2375–90.
- 627 43. Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A: Current diagnostic and
628 therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update.
629 *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(2): 191–201.
- 630 44. Chapin J: Von Willebrand disease in the elderly: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*
631 2018; 13: 1531–41.
- 632 45. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A: Guidelines on replacement therapy
633 for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6(1): 1–10.
- 634 46. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S.: Hemophilia B. 2000: In: Adam MP, Ardinger
635 HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of
636 Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/> (last
637 accessed on 21 August 2019).
- 638 47. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.: Guidelines for the
639 management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): e1-e47.
- 640 48. Pabinger I, Heisteringer M, Muntean W, et al.: Hämophiliebehandlung in Österreich.
641 *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127 Suppl 3: S115-30.

- 642 49. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al.: The diagnosis and management of von
643 Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline
644 approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;
645 167(4): 453–65.
- 646 50. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R: The diagnosis and
647 management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom
648 Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133(6): 591–605.
- 649 51. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, et al.: Guidelines for the management of acute
650 joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre
651 Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017; 23(4): 511–20.
- 652 52. Gringeri A, Mannucci PM: Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients
653 with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11(6): 611–9.
- 654 53. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al.: Treatment of bleeding episodes in haemophilia
655 A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Efficizumab. Interim guidance
656 from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018; 24(3):
657 344–7.
- 658 54. Berntorp E: Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia* 1998;
659 4(4): 425–6.
- 660 55. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA: The frequency of joint
661 hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv* 2018; 2(16):
662 2136–44.
- 663 56. den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I: Analysis
664 of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII
665 activity levels. *Haemophilia* 2011; 17(1): 41–4.
- 666 57. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al.: Joint range-of-motion limitations among young
667 males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103(7): 2467–73.
- 668 58. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al.: Mortality among males with hemophilia: relations
669 with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators.
670 *Blood* 2000; 96(2): 437–42.
- 671 59. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, et al.: Kreuth IV: European consensus
672 proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*
673 2017; 23(3): 370–5.
- 674 60. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie über die ambulante Behandlung im
675 Krankenhaus nach § 116b SGB V (Hämophile). <https://www.g-ba.de/beschluesse/367/> (last
676 accessed on 21 August 2019).
- 677 61. Schramm, W. für die Arbeitsgruppe "Hämophiliebehandlung" der Gesellschaft für
678 Thrombose- und Hämostaseforschung und den ärztlichen Beirat der Deutschen Hämophilie-
679 Gesellschaft: Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland.
680 *Hamostaseologie* 1994; 14: 81–3.
- 681 62. Editorial Board of the Fifth ISHT: Proceedings of the First International Symposium on
682 Hemophilia Treatment. ISSN 0388-7808.
- 683 63. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al.: Benefits of prophylaxis versus on-demand
684 treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb*
685 *Haemost* 2015; 114(1): 35–45.
- 686 64. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.: Prophylaxis versus episodic
687 treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;
688 357(6): 535–44.

- 689 65. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al.: Randomized, controlled, parallel-
690 group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated
691 recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). Erratum in: J Thromb
692 Haemost, 12, 119-122 (2014). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119–27.
- 693 66. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al.: Effect of late prophylaxis in hemophilia
694 on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost 2017; 15(11): 2115–24.
- 695 67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Therapie von
696 Hämophilie-Patienten.: IQWiG-Berichte – Nr. 305, Rapid Report.
697 [https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzw-bewertung/2013/a13-07-](https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzw-bewertung/2013/a13-07-therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html)
698 [therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html](https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzw-bewertung/2013/a13-07-therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html) (last accessed on 21 August
699 2019).
- 700 68. Gringeri A, Lundin B, Mackensen S von, Mantovani L, Mannucci PM: A randomized
701 clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb
702 Haemost 2011; 9(4): 700–10.
- 703 69. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, et al.: Treatment regimens and outcomes in severe and
704 moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. Haemophilia 2019; 25(2): 205–12.
- 705 70. Mason JA, Parikh S, Tran H, Rowell J, McRae S: Australian multicentre study of
706 current real-world prophylaxis practice in severe and moderate haemophilia A and B.
707 Haemophilia 2018; 24(2): 253–60.
- 708 71. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with
709 Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377(9): 809–18.
- 710 72. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who
711 Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379(9): 811–22.
- 712 73. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al.: A United Kingdom Haemophilia Centre
713 Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in
714 Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and
715 adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149(4): 498–507.
- 716 74. Collins P, Chalmers E, Chowdhury P, et al.: The use of enhanced half-life coagulation
717 factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia 2016;
718 22(4): 487–98.
- 719 75. Batorova A, Martinowitz U: Continuous infusion of coagulation factors: current opinion.
720 Curr Opin Hematol 2006; 13(5): 308–15.
- 721 76. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS: When and
722 how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication
723 from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14(5): 1105–9.
- 724 77. Wildbad Kreuth Initiative V: EDQM Recommendations 2019: Optimal treatment of
725 Haemophilia., European Symposium Optimal Treatment of Haemophilia. in Vorbereitung
726 2019.
- 727 78. Scott M, Nummi V, Lassila R, Xiang H, Hay CRM: Weekly recombinant FIX prophylaxis
728 for severe haemophilia B in normal clinical practice: data from UKHCDO and Finland.
729 Haemophilia 2017; 23(3): e240-e243.
- 730 79. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU): Treatment of Hemophilia A
731 and B and von Willebrand Disease: A Systematic Review: SBU Assessment No. 208E.
732 Stockholm 2011.
- 733 80. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al.: Current European practice in immune
734 tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2006;
735 12(4): 363–71.

- 736 81. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S:
737 Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors:
738 Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost* 2019.
- 739 82. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al.: The effect of activated
740 prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with
741 hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981;
742 305(13): 717–21.
- 743 83. Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL: A randomized study of factor VIII or prothrombin
744 complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust*
745 *N Z J Med* 1979; 9(3): 241–4.
- 746 84. Berntorp E: Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents:
747 extracorporeal immunoadsorption, FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia*
748 2006; 12 Suppl 6: 62-5; discussion 65-6.
- 749 85. Leissing C, Gringeri A, Antmen B, et al.: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis
750 in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1684–92.
- 751 86. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G: Home treatment of
752 haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients
753 with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial.
754 *Thromb Haemost* 2006; 95(4): 600–5.
- 755 87. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al.: Randomized comparison of prophylaxis
756 and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with
757 inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(1): 65–72.
- 758 88. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of
759 emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a
760 multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6(6): e295-
761 e305.
- 762 89. Brackmann HH, Gormsen J: Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-
763 VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2(8044): 933.
- 764 90. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al.: Randomized, prospective clinical trial of
765 recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J*
766 *Thromb Haemost* 2007; 5(9): 1904–13.
- 767 91. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM: Low-
768 dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86(3):
769 983–8.
- 770 92. Hay CRM, DiMichele DM: The principal results of the International Immune Tolerance
771 Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6): 1335–44.
- 772 93. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al.: The changing face of
773 immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*
774 2019; 25(4): 676–84.
- 775 94. Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, ALEDORT LM, Santagostino E:
776 Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre
777 international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia*
778 2014; 20(1): 83–91.
- 779 95. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, et al.: First prospective report on
780 immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von
781 Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study.
782 *Haemophilia* 2016; 22(1): 87–95.

- 783 96. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al.: Efficacy and safety of OBI-1, an
784 antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired
785 hemophilia A. *Haemophilia* 2015; 21(2): 162–70.
- 786 97. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, et al.: Extracorporeal Treatment for the Acute
787 and Long-Term Outcome of Patients with Life-Threatening Acquired Hemophilia. *Transfus*
788 *Med Hemother* 2012; 39(4): 264–70.
- 789 98. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al.: Treatment of acquired hemophilia by the
790 Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005;
791 105(6): 2287–93.
- 792 99. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al.: Immunogenicity of Emicizumab in People with
793 Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood* 2018; 132(Suppl 1): 633.
794

VERTRAULICH

1 7 Prokoagulatoren

2 Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden entweder aus Plasmaspenden gewonnen oder
3 gentechnisch hergestellt. Gerinnungsfaktoren, die in der schrittweisen Aktivierung Fibrinogen
4 zu Fibrin umwandeln und zu der Stabilisierung der löslichen Fibrinmonomere zwischen
5 aggregierten Thrombozyten in einem stabilen Fibrin-Thrombozytengerinnsel beitragen,
6 werden im Gegensatz zu Gerinnungsinhibitoren, die eine überschießende Gerinnselbildung
7 verhindern sollen, Prokoagulatoren genannt.

8 Der Syntheseort der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren ist vorwiegend die Leber
9 mit der Ausnahme von Faktor VIII (FVIII) und von-Willebrand-Faktor (vWF), die überwiegend
10 in Endothelzellen synthetisiert werden. Bis auf die Faktoren V, VIII und XIII sind alle
11 prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren sogenannte Serinproteasen (Aminosäure „Serin“ im
12 aktiven Zentrum) und zirkulieren überwiegend in ihrer inaktiven Form (Proenzym) im Blut.

13 Der Faktor VII als nicht aktiviertes Faktorenkonzentrat und in seiner aktivierten Form
14 (rFVIIa) und FXIII in einer nicht aktivierten Variante auch als gentechnisch hergestelltes
15 Produkt verfügbar. Für die Faktoren II und V liegen keine Einzelfaktorenkonzentrate vor.

16 Für Faktor X ist ein Plasmakonzentrat in Deutschland verfügbar, Faktor XI Konzentrat
17 kann aus dem europäischen Ausland bezogen werden. Bei blutungsrelevanten
18 Mangelzuständen von FV wird daher primär mit GFP behandelt; ggfs. kann auch die Gabe
19 von Thrombozytenkonzentraten hilfreich sein, da Thrombozyten reich an FV sind (s.
20 Abschnitt 4.4.4.5).

21 Wegen der klinischen Relevanz wird in den folgenden Kapiteln insbesondere in den
22 Abschnitten Fibrinogen- und PPSB-Konzentrat sowie rekombinanter Faktor VIIa auch die
23 Anwendung der Prokoagulatoren bei erworbenem Mangel und Blutungskomplikationen
24 diskutiert.

25 7.1 Fibrinogen

26 7.1.1 Herstellung, Qualitätskriterien

27 Ausgangsmaterial ist gepooltes humanes Plasma. Das Fibrinogenkonzentrat wird nach
28 Auftauen und Poolen der Plasmen aus Kryopräzipitat gewonnen (Verfahren nach
29 Cohn/Oncley).

30 7.1.2 Wirksame Bestandteile

31 Mittlerweile sind mindestens zwei Fibrinogenkonzentrate in Deutschland im Handel
32 verfügbar. Die Konzentrate enthalten als wirksamen Bestandteil Humanfibrinogen (Anteil des
33 gerinnbaren Proteins > 80%) sowie unterschiedliche Aktivitäten von FXIII und Humanalbumin
34 als Stabilisator.

35 7.1.3 Physiologische Funktion

36 Fibrinogen ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 340.000 Dalton. Es wird
37 vorwiegend in der Leber gebildet und im Endothel sowie den Thrombozyten gespeichert. Die
38 biologische Halbwertszeit beträgt 96 bis 120 Stunden. Die normale Fibrinogenkonzentration
39 liegt je nach Referenzkollektiv etwa zwischen 1,5 und 4 g/l Plasma.

40 Das wasserlösliche Fibrinogen ist einerseits das Substrat der plasmatischen
41 Blutgerinnung und andererseits ein wesentlicher Ligand bei der Thrombozytenaktivierung
42 und Thrombozytenaggregation. Zusätzlich ist Fibrinogen auch ein Akut-Phase-Protein, das z.
43 B. bei Infektionen oder postoperativ innerhalb von wenigen Stunden bis auf Werte über 10 g/l
44 Plasma ansteigen kann.

45 In der Schwangerschaft kann der Fibrinogenspiegel physiologischer Weise auf Werte bis
46 8 g/l steigen [1].

47 7.1.4 Anwendung

48 7.1.4.1 Angeborener Fibrinogenmangel

49 Verschiedene kongenitale Varianten und Defekte des Fibrinogens (Afibrinogenämie, Hypo-
50 oder Dysfibrinogenämien) sind beschrieben [2, 3]. Die Betroffenen können asymptomatisch
51 sein, bluten oder auch eine Thromboseneigung, z. B. bei Hypofibrinogenämie, haben [4].
52 Selten sind Dysfibrinogenämien mit einer klinischen Blutungsneigung verbunden.

53 Die Blutungsbereitschaft ist bei Dysfibrinogenämien mit Blutungsneigung meist schwach
54 ausgeprägt, kann jedoch perioperativ, insbesondere aber post partum, erheblich sein. Für
55 elektive Operationen reicht im Allgemeinen je nach Größe der Wundfläche ein
56 Fibrinogenspiegel von mindestens 1g/l, bei starker Blutung mindestens 1,5 g/l, aus.

57 Die kongenitale Afibrinogenämie, d. h. bei Fehlen funktionellen Fibrinogens, geht mit einer
58 schweren Blutungsneigung vor allem mit Schleimhaut-, Weichteil- und Gelenkblutungen
59 einher [5], sodass in Einzelfällen auch die Indikation zur dauerhaften prophylaktischen
60 Substitution bestehen kann.

61 Die längste Erfahrung mit der Anwendung von Fibrinogenkonzentrat besteht zur
62 Behandlung oder Verhütung von Blutungen bei angeborenen Fibrinogen-Mangelzuständen
63 [6–10]. Kontrollierte Studien liegen wegen der Seltenheit und Heterogenität der angeborenen
64 Defekte nicht vor.

65 7.1.4.2 Erworbener Fibrinogenmangel

66 Erworbene Fibrinogen-Mangelzustände treten im klinischen Alltag bei Verbrauchs-, Verlust-
67 und Dilutions-Koagulopathien z. B. im Rahmen schwerer Blutungen auf [11–15]. Einen
68 Fibrinogenmangel infolge erhöhten Umsatzes findet man auch bei reaktiven oder
69 therapeutischen Hyperfibrinolyse [16]. Ein erworbener Fibrinogenmangel infolge
70 Synthesestörung kommt bei ausgeprägtem Leberparenchymschaden oder infolge
71 Asparaginase-Therapie vor. Eine erworbene Dysfibrinogenämie findet man gleichfalls bei
72 ausgeprägtem Leberparenchymschaden. Auch bei akuten Leukämien, besonders bei
73 Promyelozytenleukämien, bei geburtshilflichen Komplikationen [17], bei Verbrennungen und
74 bei Schockzuständen mit massivem Blutverlust oder ausgeprägter Verbrauchskoagulopathie
75 kann es zu ausgeprägten Fibrinogen-Mangelzuständen kommen [18].

76 Erworbene Fibrinogen-Mangelzustände können isoliert auftreten, sind aber häufig
77 kombiniert mit anderen Hämostase- oder Fibrinolysestörungen.

78 Ein ausgeprägter Fibrinogenmangel kann bei Massivtransfusionen im Rahmen einer
79 Verlust- und Verdünnungskagulopathie entstehen, wenn in der primären Behandlung der
80 Blutung keine Substitution von Fibrinogenkonzentrat und/oder Plasma erfolgt ist. Die Studie
81 von Hiipala beschreibt, dass bei intraoperativen Blutverlusten von ungefähr dem 1,4fachen
82 Blutvolumen, die nicht mit Plasma substituiert wurden, Fibrinogen als erster
83 Gerinnungsfaktor in den kritischen Bereich von 1 g/l abfällt [19], wohingegen andere Daten
84 zur intraoperativen Hämodilution bei großen Blutverlusten einen gemischten
85 Gerinnungsfaktorenmangel, z. B. Fibrinogen, FII, FV, FIX, als ursächlich für die
86 Koagulopathie beobachteten [20, 21].

87 Massiv transfundierte Patienten hingegen zeigen ab der Transfusion von 12
88 Erythrozytenkonzentraten (EK) eine signifikante Thrombozytopenie [22] sowie bei diffuser
89 Blutungsneigung (microvascular bleeding) und weitere ausgeprägte
90 Gerinnungsfaktorenmängel [23].

91 Bei schweren Lebererkrankungen mit eingeschränkter Synthesefunktion liegt meist eine
92 komplexe Synthesestörung fast aller gerinnungsrelevanten Proteine inklusive
93 Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Dysfibrinogenämie und Hyperfibrinolyse vor [24].
94 Eine Transfusion von Blutprodukten, v. a. Gerinnungsfaktorenkonzentraten und Plasma
95 sollte bei „rebalancierter Hämostase“ [25] der Leberinsuffizienz leitliniengerecht nicht

96 prophylaktisch vor Interventionen, sondern nur bei hohem Blutungsrisiko oder manifester
97 Blutung erfolgen [26] (s. Kap. 4).

98 Sowohl bei Verbrauchskoagulopathien als auch bei Multiorgandysfunktion, insbesondere
99 mit Leberschäden, aber auch als isolierte Gerinnungsstörung, kann es zu Hyperfibrinolyse
100 kommen, z. B. bei Prostataresektionen, bei Operationen am Herz, an der Lunge, am
101 Pankreas oder am Uterus. Dabei wird nicht nur das gebildete Fibrin, sondern auch das
102 Fibrinogen durch die körpereigene Lyse zerstört. Die Primärtherapie besteht in der
103 Unterbrechung der Fibrinolyse durch Antifibrinolytika. Bei therapeutisch induzierter
104 Fibrinolyse und schweren Blutungen wird die gleiche Vorgehensweise empfohlen. Nur bei
105 fortbestehender schwerer Blutungsneigung und niedrigen Fibrinogenspiegeln (< 1 g/l,
106 gemessen frühestens 8 h nach Therapieende) sollte nach Unterbrechung der Lyse
107 Fibrinogen substituiert werden.

108 Bei Asparaginase-Therapie ist die Synthese aller Asparaginsäure haltigen Proteine
109 gestört. Gerinnungsspezifisch ist mit einer Verminderung besonders der Antithrombin (AT)-
110 Spiegel, aber auch den Fibrinogenspiegel zu rechnen. Klinisch kann es bei den betroffenen
111 Patienten zu Thrombosen (bei dominierendem AT-Mangel) und/oder zu Blutungen (bei
112 dominierendem Fibrinogenmangel) kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen ist eine
113 Substitution in einzelnen Fällen sinnvoll. Die Interventionsgrenze für die
114 Fibrinogensubstitution ist auch hier bei 1 g/l und weniger. Unabhängig von der
115 Asparaginase-Therapie kann es bei akuten Leukämien, besonders Promyelozytenleukämien,
116 zu einem massiven Fibrinogen- und Thrombozytenmangel kommen.

117 Seltene schwere Defibrinisierungssyndrome mit schweren Blutungen gibt es auch bei
118 Komplikationen unter der Geburt, z. B. bei vorzeitiger Plazentalösung [27–29].

119 7.1.4.3 Laborbestimmung

120 Fibrinogen wird von den beiden Übersichtstesten Thromboplastinzeit und aPTT mit erfasst.
121 Allerdings ist dabei zu beachten, dass beide Teste erst bei ausgeprägtem Fibrinogenmangel
122 unterhalb der kritischen Grenze von 1 g/l deutlich pathologische Werte zeigen. Deswegen ist
123 bei akuten Blutungen oder relevanter Blutungsneigung immer eine direkte Bestimmung der
124 Fibrinogenkonzentration (Methode nach Clauss) zu empfehlen. Weiterhin ist zu beachten,
125 dass nach Gabe von Kolloiden nicht nur eine Fibrinpolymerisationsstörung im Sinne einer
126 klinischen Blutungsneigung auftreten kann, sondern auch falsch erhöhte Fibrinogenwerte
127 gemessen werden können. Die weitverbreiteten optisch messenden Gerinnungs-Analyse-
128 Automaten messen bei mit Kolloiden versetztem Plasma falsch erhöhte Fibrinogenwerte
129 [30]. Reproduzierbar und richtig gemessene Fibrinogenspiegel für den Bereich um und unter
130 1 g/l müssen in der jeweiligen klinischen Einheit sichergestellt werden (Kalibrierung,
131 Qualitätssicherung). Alternativ kann durch viskoelastische Tests, sog. Point of Care-
132 Verfahren der Gerinnung, eine indirekte Abschätzung der Höhe des Fibrinogenspiegels mit
133 dem sog. FibTEM-Assay in der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) [31], aber nicht mit
134 dem Functional Fibrinogen Assay in der Thrombelastografie (TEG®) erfolgen [32, 33]. Zur
135 Abschätzung des Fibrinogenumsatzes und der Fibrinogenbildung kann neben der
136 Fibrinogenmessung die Bestimmung der D-Dimere und/oder eines Thrombelastogramms
137 sinnvoll sein.

138 7.1.5 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

139 Das Fibrinogenkonzentrat soll bei +4 °C bis +8 °C gelagert werden. Die Haltbarkeitsdauer
140 beträgt abhängig vom Produkt zwischen 2 und 5 Jahren. Die gebrauchsfertige Lösung ist
141 nach Rekonstitution produktabhängig zwischen 8 und max. 24 h haltbar und sollte daher
142 rasch verbraucht werden, da keine Konservierungsmittel enthalten sind.

143 Fibrinogen: 1 g/50 ml Lösungsmittel oder 2 g/100 ml Lösungsmittel. Als Lösungsmittel ist
144 steriles Wasser für Injektionszwecke zu verwenden.

* vgl. Abschnitt 0.4

145 7.1.6 Indikationen*

146 Zu beachten ist, dass die auf dem deutschen Markt zugelassenen Fibrinogenkonzentrate
 147 unterschiedliche Zulassungen (angeborener und/oder erworbener Mangel) haben.

148 7.1.6.1 Substitution bei angeborenem Mangel

- 149 ♦ Vorbeugende ärztlich kontrollierte Dauerbehandlung (Heimselfbehandlung) bei
 150 angeborenem schwerem Fibrinogenmangel zur Verhütung von Blutungen oder
 151 Blutungsrezidiven, in der Gravidität zur Erhaltung der Schwangerschaft, hier in
 152 Einzelfällen auch bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien
- 153 ♦ periprozedural bei Eingriffen mit Blutungsgefahr
- 154 ♦ intermittierend prophylaktisch zur Verhütung von Blutungen bei nachgewiesenem
 155 Fibrinogenmangel sowie bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien [7, 34].

156
 157 Tab. 7.1.6.1: Substitutionstherapie bei angeborenem Fibrinogenmangel

Defekt	Maßnahme	
angeborene Hypofibrinogenämie (Fibrinogenspiegel zwischen 0,5 bis 1,5 g/l), angeborene hämorrhagische Dysfibrinogenämie	Bei der angeborenen Hypofibrinogenämie soll im Allgemeinen keine Substitutionstherapie erfolgen. Vor operativen oder vor diagnostischen Eingriffen mit erhöhter Blutungsgefahr, z. B. bei Lumbal- und Epiduralpunktionen und Organbiopsien, soll bei einem Fibrinogenspiegel < 1 g/l eine Fibrinogensubstitution erfolgen. Es sind dabei Fibrinogenspiegel von mindestens 1 g/l, bei starker Blutung von mindestens 1,5 g/l, anzustreben (Dosis z. B. 50 bis 100 mg/kg)	1 C+
angeborene Afibrinogenämie (funktionelles Fibrinogen nicht nachweisbar)	Vor allen operativen Eingriffen soll die Plasmakonzentration des Fibrinogens in den Referenzbereich von mindestens 1 g/l, bei starker Blutung von mindestens 1,5 g/l. In seltenen Fällen kann eine vorbeugende Dauerbehandlung bei Patienten mit ausgeprägter Blutungsneigung oder mit schwerem Fibrinogenmangel (<0,1 g/l) erforderlich werden.	1 C+

158

159 7.1.6.2 Substitution bei erworbenem Mangel

160 Klinische Eckpunkte:

- 161 ♦ Die kritische Grenze, bei der spontane Blutungen auftreten können, liegt bei Werten < 1
 162 g/l. Die spezifische Therapie des erworbenen Mangels sollte bei eingetretenen Blutungen
 163 erfolgen [35].
- 164 ♦ Es sollte beachtet werden, dass Fibrinogenkonzentrat nicht zur Prophylaxe des
 165 erworbenen Fibrinogenmangels eingesetzt werden soll.
- 166 ♦ Der Fibrinogenspiegel sollte immer spezifisch bestimmt werden. Eine abgeleitete
 167 Bestimmung über Thromboplastinzeit oder PTT ist zur Frage einer Indikation zur
 168 Substitution nicht ausreichend. Die untere Nachweisgrenze der Labormethode ist zu
 169 beachten. Alternativ kann aufgrund der schnelleren Verfügbarkeit der Ergebnisse bei
 170 schweren Blutungen die Behandlung durch den Fibrinogen-spezifischen Assay der
 171 Rotationsthrombelastometrie gesteuert werden (s. Abschnitt 7.1.4.3.) [31].

172 ♦ Die mittlere Dosierung beträgt für Erwachsene etwa 3 bis 5 g. Nach der Gabe sollten die
173 Spiegel kontrolliert werden und über der kritischen Schwelle (ca. 1 g/l, bei schweren
174 Blutungen ca. 1,5 g/l) liegen.

175 ♦ Bei Hyperfibrinolyse bzw. Verbrauchskoagulopathie ist die Fibrinogengabe nur nach
176 Unterbrechung der Gerinnungsstörung durch Antifibrinolytika (Ausnahme DIC bei
177 schwerer Sepsis) bzw. Antithrombin bei fortbestehenden Blutungen und niedrigen
178 Spiegeln indiziert.

179 Empfehlungen für die Fibrinogensubstitution bei erworbenem Mangel:

180

Fibrinogen als Konzentrat kann perioperativ bei Eingriffen oder Läsionen mit akuter Blutungsgefahr und nachgewiesenem Fibrinogenmangel (Massivtransfusion, Verdünnungs- und Verlustkoagulopathie) substituiert werden.	2 C+
Fibrinogen kann zur Therapie von Blutungen mit nachgewiesenem Fibrinogenmangel unterschiedlicher Ursache, z. B. akute Leukämien, Asparaginasetherapie, geburtshilflichen Komplikationen, Leberschäden, postoperativ, substituiert werden.	2 C+

181

182 7.1.7 Dosierung bei Fibrinogensubstitution

183 Die erforderliche Fibrinogendosis kann aus dem Plasmavolumen ($\approx 40 \text{ ml/kg KG}$) nach
184 folgender Formel berechnet werden.

185

$$\text{Fibrinogendosis (g)} = \text{erwünschter Anstieg (g/l)} \times \text{Plasmavolumen (l)}$$

186

187 Im Anschluss an eine Fibrinogensubstitution soll die minimale Plasmakonzentration 1,0 g/l
188 Plasma betragen. Bei Erwachsenen sind im Allgemeinen bei angeborener Afibrinogenämie,
189 Hypo- oder hämorrhagischer Dysfibrinogenämie mit 50 bis 100 mg/kg, i. e. 3 bis 6 g,
190 Einzeldosen [34] oder bei erworbenem Mangel, z. B. im Rahmen von Blutungen, Initialdosen
191 von 25 bis 50 mg/kg erforderlich [35]

192 **Merke:**

193 Die Gabe von 3 g Fibrinogen in einem Volumen von 3 Liter Plasma erhöht die gemessene
194 Fibrinogenkonzentration um ca. 1 g/l.

195 Bei angeborenem Mangel ist die Halbwertszeit (96 bis 120 h) zu berücksichtigen. Bei
196 verkürzter Halbwertszeit sind die Fibrinogenkonzentrationen häufiger zu kontrollieren.

197 7.1.8 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

198 Manifeste Thromboembolien und Herzinfarkt gelten als Gegenanzeigen, außer bei
199 lebensbedrohlichen Blutungen.

200 Bei disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) kann die Substitution von Fibrinogen
201 gefährlich sein, da bei weiter bestehender Fibrinbildung die Zufuhr von Fibrinogen die
202 Fibrinbildung in der Mikrozirkulation verstärkt und damit Organversagen fördern kann. Die
203 Gabe von Fibrinogen ist daher nur indiziert, wenn der Prozess der intravasalen Gerinnung
204 nicht mehr weiter besteht und/oder wenn durch entsprechende therapeutische Maßnahmen
205 der Umsatz im Hämostasesystem reduziert wurde.

206 7.2 PPSB (Prothrombin (Faktor II), Proconvertin (Faktor VII), Stuart-Faktor (Faktor X) und
207 antihämophiler Faktor B (Faktor IX)

208 7.2.1 Herstellung, Qualitätskriterien

209 Die Faktoren des Prothrombinkomplexes II, VII, IX und X sowie Protein C, Protein S und
210 Protein Z werden aus großen kryopräzipitatarmen Plasmapools durch Ionenaustausch-
211 Chromatografie in Kombination verschiedener Fällungs- und Adsorptionsverfahren isoliert.

212 PPSB-Konzentrate sind hinsichtlich ihres FIX-Gehaltes standardisiert. Wegen der
213 unterschiedlichen Ausbeute und Stabilität der Faktoren II, VII, IX und X während der
214 einzelnen Produktionsschritte weisen alle Konzentrate eine von den physiologischen
215 Verhältnissen abweichende Zusammensetzung der Faktorenaktivitäten auf. So kann der
216 Gehalt an Prothrombin und FX bis zum Doppelten, an FVII nur bis zur Hälfte der FIX-Aktivität
217 betragen. Der Gehalt an Protein C, S und Z zeigt eine ähnlich große Schwankungsbreite.

218 Aktivierte Gerinnungsfaktoren und aktiviertes Protein C oder Plasmin sind in den heute
219 zur Verfügung stehenden PPSB-Präparaten praktisch nicht mehr enthalten, sodass
220 unerwünschte Wirkungen wie thrombembolische Ereignisse, disseminierte intravasale
221 Gerinnung und/oder hyperfibrinolytische Blutungen auch bei Gabe größerer Dosen sehr
222 unwahrscheinlich sind [36–38].

223 In der Vergangenheit berichtete Thromboembolien nach Anwendung von PPSB-
224 Konzentraten traten vor allem bei Hämophilie-B-Patienten und bei Patienten mit
225 Lebererkrankungen und/oder Antithrombinmangel, insbesondere nach mehrfacher Gabe
226 hoher Dosen, auf [37]. Wahrscheinlich war u. a. ein deutlicher Überschuss an Prothrombin in
227 einigen, heute nicht mehr auf dem Markt befindlichen PPSB-Konzentraten die Ursache für
228 thromboembolische Komplikationen [39]. Die Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut
229 gewährleistet heute einen hohen Sicherheitsstandard. Insofern ist auch eine grundsätzliche
230 Antithrombin (AT)-Substitution nicht erforderlich. Alle Präparate enthalten entsprechend den
231 Vorschriften der Europäischen Pharmakopoe Heparin bis zu 0,5 IE/IE FIX, manche auch
232 Antithrombin (1–2 IE/ml) [40, 41].

233 7.2.2 Wirksame Bestandteile

234 PPSB-Konzentrat enthält die Proenzyme (Zymogene) der Faktoren des
235 Prothrombinkomplexes. Hierbei handelt es sich um folgende Gerinnungsfaktoren vom
236 Menschen: Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Proconvertin), Faktor X (Stuart-Prower-
237 Faktor), Faktor IX (antihämophiles Globulin B). Außerdem sind das inhibitorische Protein C
238 und sein Kofaktor Protein S enthalten sowie der Gerinnungsregulator Protein Z. PPSB wird
239 auch als Prothrombinkomplex-Konzentrat bezeichnet.

240 Auf dem deutschen Markt sind 4Faktor (4F)-PPSB-Präparationen verfügbar. Für die
241 Behandlung schwerer Blutungen unter Vitamin K-Antagonisten zeigte die Gabe von 4F-
242 Präparationen zu einem größeren Anteil eine Normalisierung der Gerinnungsparameter.

243 7.2.3 Physiologische Funktion

244 Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex) sind prokoagulatorisch
245 wirksam, Protein C und Protein S dagegen inhibitorisch. Protein Z ist ein Vitamin-K-
246 abhängiges Plasmaprotein, welches als Kofaktor für die Inaktivierung von Faktor X durch
247 einen Protein Z-abhängigen Protease-Inhibitor dient. Alle Proteine (Prokoagulatoren und
248 Inhibitoren) des Prothrombinkomplexes werden in den Hepatozyten synthetisiert. Zu ihrer
249 Biosynthese sind ein ausreichendes Vitamin-K-Angebot und ein intakter Vitamin-K-
250 Stoffwechsel erforderlich.

251 Angeborene Mangelzustände der Faktoren II, VII, IX und X prädisponieren in
252 Abhängigkeit von der Lokalisation des genetischen Defektes zu Blutungen, angeborene
253 Protein-C- und -S-Mängel dagegen zu Thromboembolien.

254 Homozygote Träger eines Mangels von Faktor II, VII und X sind durch erniedrigte
255 Einzelfaktoraktivitäten (< 10%) gekennzeichnet, während Heterozygote verminderte

256 Aktivitäten von 10 bis 50% aufweisen. Bei homozygotem Mangel besteht meist eine
257 erhebliche Blutungsbereitschaft. Heterozygote Anlageträger für Faktor II, VII und X sind in
258 der Regel klinisch unauffällig, können jedoch bei Operationen und Unfällen
259 blutungsgefährdet sein.

260 Eine akute oder chronische erworbene Verminderung der Faktoren des
261 Prothrombinkomplexes kann durch Verlust bzw. Verdünnung, Verbrauch oder
262 eingeschränkte Synthese verursacht sein. Dabei kann zusätzlich die Synthese des Faktors
263 V, des Antithrombins, der Proteine C, S und Z sowie weiterer Gerinnungsfaktoren und
264 Inhibitoren in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt sein.

265 Bei akutem Leberversagen ist zusätzlich zur eingeschränkten Synthese mit einer
266 fehlerhaften Synthese, Eliminationsstörung, Thrombozytopenie und Hyperfibrinolyse zu
267 rechnen [42, 43].

268 Beim Vitamin-K-Mangel sowie nach Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten bildet die
269 Leberzelle keine vollständigen gerinnungsaktiven Faktoren des Prothrombinkomplexes. Es
270 besteht daher eine Funktionseinschränkung der Faktoren II, VII, IX, X und der Proteine C, S
271 und Z im Plasma. Therapeutisch wird die Abhängigkeit der Synthese der vier
272 Gerinnungsfaktoren von ausreichenden Mengen an Vitamin K bei der oralen Antikoagulation
273 mit Vitamin K-Antagonisten (Cumarinderivaten) zur Thromboembolie-Prophylaxe genutzt.

274 Bei Überdosierung von Vitamin K-Antagonisten mit schweren Blutungskomplikationen, bei
275 dringenden operativen Eingriffen sowie bei Unfällen mit schweren Blutungen dient das
276 PPSB-Konzentrat zum kurzfristigen spezifischen Ersatz der Vitamin-K-abhängigen
277 Gerinnungsfaktoren [35, 44].

278 Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren

279 Die Halbwertszeiten betragen für

280	Prothrombin	48 bis 60 h
281	Faktor VII	1,5 bis 6 h
282	Faktor IX	20 bis 24 h
283	Faktor X	24 bis 48 h
284	Protein C	1,5 bis 6 h
285	Protein S	24 bis 48 h
286	Protein Z	24 bis 48 h

287 Bei ausgeprägter kataboler Stoffwechsellage, bei schweren Leberzellschäden und
288 disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) sind die Halbwertszeiten wesentlich kürzer.

289 7.2.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

290 Handelsübliche PPSB-Konzentrate sind bis max. + 25 °C bzw. bei +2 °C bis +8 °C
291 aufzubewahren. Die gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verbrauchen. Längere Standzeiten
292 der rekonstituierten Lösungen sind aus Gründen der Sterilität und der möglichen Labilität der
293 Gerinnungsfaktoren zu vermeiden. Die Fach- und Gebrauchsinformation der Hersteller ist
294 unbedingt zu beachten.

295 7.2.5 Indikationen und Dosierungen *

296 Internationale Leitlinien schlagen mit unterschiedlicher Empfehlungsstärke die Gabe von
297 PPSB bei verschiedenen Indikationen vor. Aufgrund dieser Leitlinienempfehlungen
298 zusammen mit klinischen Erfahrungen sollte PPSB in den folgenden klinischen Situationen
299 gegeben werden:

* vgl. Abschnitt 0.4

- 300 ♦ Bei schweren Leberschäden, bei Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungs-koagulopathien
 301 kann der Mangel an Prothrombinkomplex so ausgeprägt sein, dass trotz Gabe von GFP
 302 (s. Kap. 4) zusätzlich eine Substitution mit PPSB erforderlich ist [36].
- 303 ♦ Unter oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten ist PPSB als 4F-Konzentrat bei
 304 schweren Blutungen, dringenden großen Operationen und Notfällen zusammen mit
 305 Vitamin K Mittel der Wahl [35, 45–48]. Studiendaten zeigen, dass in dieser Indikation
 306 Dosierungen bis zu 50 IE/kg die Gerinnungswerte (Quick-Wert/INR) normalisieren [49,
 307 50]. Gefrorenes Frischplasma sollte nur eingesetzt werden, wenn PPSB nicht verfügbar
 308 ist.
- 309 ♦ PPSB wird aktuell auch zur Therapie von Blutungen empfohlen, die durch orale FXa-
 310 Inhibitoren verursacht worden sind, auch wenn der Wirkmechanismus (Substitution von
 311 FXa oder Thrombingenerierung) letztlich noch nicht vollständig geklärt ist. Eine nicht
 312 kontrollierte Kohorten- und eine retrospektive Untersuchung zeigen eine suffiziente
 313 Hämostase bei 65% bis 85% der Patienten [51, 52]. Es bleibt abzuwarten, welche
 314 Ergebnisse das kürzlich zugelassene, aber noch nicht auf dem Markt verfügbare Antidot
 315 (Andexanet alpha), im Vergleich zur Gabe von PPSB zeigen wird.
- 316 ♦ Je nach Ursache, Lokalisation und Ausmaß der manifesten oder drohenden Blutung
 317 können auch primär andere therapeutische Maßnahmen, z. B. Vitamin-K-Substitution,
 318 Hemmung der Aktivierung des Gerinnungssystems oder der Hyperfibrinolyse, indiziert
 319 sein [36].
- 320 ♦ Als Screeningtest eignet sich die Thromboplastinzeit nach Quick. Diese kann auch zur
 321 Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Bei komplexen Hämostasestörungen mit manifester
 322 Blutung kann PPSB zur Substitution schwerer Mangelzustände an
 323 Prothrombinkomplexfaktoren eingesetzt werden, ggf. auch zusammen mit GFP.
- 324 Für alle Indikationen gilt: Nach Auflösen des Lyophilisats werden PPSB-Konzentrate
 325 gemäß der Angaben in der Fachinformation intravenös infundiert.

326 7.2.5.1 Angeborener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren

327 Bei angeborenem Mangel an Einzelfaktoren aus dem Prothrombinkomplex sollten soweit
 328 verfügbar Einzelfaktorkonzentrate zur Therapie von Blutungen eingesetzt werden. (siehe
 329 Abschnitte F II, VII und X sowie Kapitel Hämophiliebehandlung)

330

Nur in Notfällen, in denen keine Faktor IX- oder Faktor VII-Konzentrate zur Verfügung stehen, könnte die Gabe von PPSB erfolgen.	2 C
--	-----

331

332 Dosierung bei angeborenen Mangelzuständen

333 Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen vom Schweregrad der Störung, von
 334 der Lokalisation und vom Ausmaß der Blutung ab.

335

In der Regel hebt 1 IE PPSB/kg KG die Aktivitäten der Faktoren VII und IX um 0,5 bis 1%, der Faktoren II und X um 1 bis 2% an. 1 IE PPSB/kg KG erhöht den Quickwert/die Thromboplastinzeit um ca. 1%.

Die Erhaltungsdosis kann ggf. die Hälfte der Initialdosis betragen und ist indiziert, wenn nach der Initialdosis die Blutung nicht vollständig sistiert. Dabei sind die jeweiligen Halbwertszeiten sowie die hämostyptisch notwendigen Mindestaktivitäten zu berücksichtigen.

336

- 337 Hohe initiale Dosierungen von 40 E/kg KG sind angezeigt bei
- 338 ♦ bedrohlichen bzw. ausgedehnten Blutungen, z. B. Hirnblutungen, Zungenbiss,
 339 retroperitonealen Blutungen, Kompartmentsyndrom, Muskelblutungen, gastrointestinalen
 340 und Mundhöhlenblutungen,
- 341 ♦ Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr, auch bei
 342 Tonsillektomie.
- 343 Niedrige initiale Dosierungen von 20 E/kg KG sind angezeigt bei
- 344 ♦ kleineren Haut-, Muskel- und Gelenkblutungen,
 345 ♦ Epistaxis,
 346 ♦ Hämaturie und
 347 ♦ Operationen mit kleinen Wundflächen, z. B. Zahnextraktion, Herniotomie.
- 348 Nach Applikation der Initialdosis sind zur Kontrolle des Therapieerfolges und als Basis
 349 weiterer therapeutischer Entscheidungen die Messung des Quick-Werts bzw. der INR
 350 empfohlen. Zusätzlich zur Gabe von PPSB sollte Vitamin K zur Behandlung der Vitamin K-
 351 Antagonisten-induzierten Blutung substituiert werden.

352 7.2.5.2 Erworbener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren

353 Bei Blutungen oder zur perioperativen Substitution bei Operationen mit erhöhtem
 354 Blutungsrisiko ist die Gabe von PPSB für Patienten mit einzelnen oder multiplen
 355 Prothrombinkomplex-Faktoren-Mängeln angezeigt, wenn die Restaktivitäten der Faktoren II,
 356 VII, IX oder X oder die Thromboplastinzeit unter 40% (INR > 2) liegen bei:

- 357 ♦ Überdosierung oraler Vitamin-K-Antagonisten (Quickwert in % unter therapeutischem
 358 Wert, INR über dem therapeutischen Bereich) oder Abbruch einer Therapie mit oralen
 359 Antikoagulanzen in Notfallsituationen, z. B. unaufschiebbare Operationen,
- 360 ♦ schweren Lebererkrankungen sowie während und nach Lebertransplantationen. Dabei ist
 361 die komplexe Störung der Hämostase („rebalancierte Hämostase“) zu berücksichtigen (s.
 362 Kap. 4).
- 363 ♦ Vitamin-K-Mangelzuständen, z. B. unter hoch dosierter antibiotischer Therapie,
 364 persistierender Diarrhö, Resorptionsstörungen, mit lebensbedrohlicher Blutung, in denen
 365 eine Vitamin K-Substitution allein nicht ausreicht,
- 366 ♦ bedrohlichen Blutungen bei Neugeborenen oder Säuglingen mit schwerem Vitamin-K-
 367 Mangel

368 Dosierung bei erworbenen Mangelzuständen

369 Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad der
 370 Hämostasestörung, der Lokalisation, dem Ausmaß der Blutung sowie der klinischen
 371 Situation [16, 36, 53]. Leitlinienempfehlungen zufolge könnte bei komplexen
 372 Hämostasestörungen, analog zur Initialtherapie von durch Vitamin K-Antagonisten
 373 verursachten Blutungen, PPSB in einer-Dosierung von bis zu 25 IE/kg gegeben werden [35]

374

Indikation: Erworbener Mangel an Prothrombinkomplex	
Zur Stillung von schweren Blutungen, die nicht durch Vitamin K-Antagonisten – Einnahme verursacht ist, könnte die Gabe von PPSB zusammen mit der Gabe von Vitamin K (5 bis 10mg) erfolgen.	2C+

375

376 Vor Verabreichung von PPSB sind Gerinnungsanalysen durchzuführen, sofern die klinische
377 Situation dieses erlaubt. Zur Ermittlung der erforderlichen Initial- bzw. Erhaltungsdosis ist die
378 Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick erforderlich.

379 Bei leichten Blutungen bzw. kleineren Verletzungen oder Eingriffen genügen
380 Faktorenaktivitäten von 20 bis 40% (entspricht einem Quickwert von 30 bis 50%), bei
381 schweren Verletzungen oder größeren Operationen sind Faktorenaktivitäten von 50 bis 60%
382 (entspricht einem Quickwert von 60 bis 80%) aufrechtzuerhalten. Höhere Aktivitäten können
383 in Einzelfällen erforderlich sein.

384 30 bis 60 Minuten nach der ersten Anwendung ist eine weitere Gerinnungsanalyse
385 notwendig. Indikation und Dosierung weiterer PPSB-Gaben richten sich nach der klinischen
386 Situation und den Ergebnissen der Analytik.

387 7.2.5.3 Unterbrechung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten

388 Eine zu starke Wirkung der Antikoagulanzen Therapie mit Cumarinderivaten kann entweder
389 durch eine Überdosierung oder durch eine Verdrängung der Cumarinderivate aus ihrer
390 Albuminbindung durch andere Medikamente beruhen. Hierdurch steigt die Konzentration des
391 freien (therapeutisch wirksamen) Cumarins. Ferner kann eine Verminderung der Synthese
392 von Gerinnungsfaktoren bei Lebererkrankungen, z. B. akute Hepatitis, den Effekt der
393 Antikoagulanzen Therapie mit Cumarinderivaten verstärken. Blutungen entstehen häufig
394 spontan aus zunächst minimalen Läsionen.

395 Die Therapie besteht in

- 396 ♦ dem Absetzen der Antikoagulanzen,
- 397 ♦ der Zufuhr von Vitamin K (5 bis 10 mg iv) zur Aufhebung der Antikoagulanzenwirkung
398 [35].
- 399 ♦ Die Gabe von PPSB wird bei akuten bedrohlichen Blutungen und unaufschiebbaren
400 operativen Eingriffen empfohlen. Die PPSB-Gabe hat den Vorteil, den Gerinnungsdefekt
401 in kürzester Zeit zu normalisieren und keine Volumenüberladung zu verursachen.

402 Zur Indikationsstellung und für die Verlaufskontrolle sollte eine
403 Thromboplastinzeitbestimmung nach Quick durchgeführt werden. Zur Dosierung
404 entsprechend dem gewünschten Quickwert (30 bis 50% bei leichten Blutungen, 60 bis 80%
405 bei schweren Blutungen) s. Abschnitt 7.2.5.2.

406 Im weiteren Verlauf der Therapie ist die Halbwertszeit der verwendeten Cumarine zu
407 berücksichtigen (Warfarin 48 h, Marcumar 6 bis 7 Tage). Bei absinkendem Quickwert ist eine
408 erneute Gabe von Vitamin K oder PPSB in Erwägung zu ziehen.

409 Wird für die Indikationsstellung und Verlaufskontrolle die INR herangezogen, dann gilt für
410 die Normalisierung der INR (Quickwert in INR < 1,3) folgende Empfehlung:

411

412 Tab. 7.2.5.3.1: Dosierungsempfehlungen

Quickwert in INR (zu Beginn der Behandlung)	2,0 bis 3,9	4,0 bis 6,0	> 6,0
Dosierung (F IX/kg KG)	25	35	50

413

414 PPSB kann ebenfalls zur Reversierung von schweren DOAK-induzierten Blutungen, vor
415 allem durch orale FXa-Inhibitoren, eingesetzt werden. Die Dosisbemessung durch
416 Laborbestimmungen ist nicht möglich

417 Tab. 7.2.5.3.2: Dosierungsempfehlungen bei Blutungen (DOAK)

Dosierung (F IX/kg KG)	25 bis 50 IE/kg
------------------------	-----------------

418

419 Tab. 7.2.5.3.2: Evidenzbewertungen bezüglich der Indikation beim erworbenen Mangel bzw.
420 durch orale Antikoagulanzen verursachte Blutungen

Zur Stillung von schweren Blutungen unter Vitamin K-Antagonisten sollte die Gabe von PPSB zusammen mit der Gabe von Vitamin K (5 bis 10mg) erfolgen. Vor nicht aufschiebbaren großen Operationen bzw. bei Traumata (Notfällen) sollte die Gabe von PPSB zusammen mit der Gabe von Vitamin K (5 bis 10mg) zur Prophylaxe von Blutungen erfolgen.	1 B
Bei Leberschäden könnte die Gabe von PPSB zur Therapie von Blutungen erfolgen.	2 C
Bei erworbenen Mangelzuständen an Prothrombinkomplex könnte die Gabe von PPSB zur Stillung von Blutungen erfolgen. Bei Mangel der Vitamin K-abhängigen Einzelfaktoren sollten Einzelfaktorkonzentrate und nur bei Nicht-Verfügbarkeit derselben PPSB zusammen mit Vitamin K (5 bis 10mg) gegeben werden.	2 C
Bei schweren Blutungen, die durch direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) verursacht sind, kann die Gabe von PPSB erfolgen.	1 C

421

422 7.2.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

423 ♦ Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

424 Eine PPSB-Gabe bei DIC ist nur dann indiziert, wenn eine manifeste Blutung besteht, die
425 durch einen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren bedingt oder mitbedingt ist und die
426 Ursache der DIC behandelt wird. Bei der DIC als komplexer Hämostasestörung sollten
427 PPSB-Präparate nicht ohne Kontrolle des Antithrombin-Spiegels verabreicht werden. Die
428 parallele Substitution von Antithrombin zur Kontrolle der überschießenden Thrombinbildung
429 und Vermeidung etwaiger thromboembolischer Komplikationen nach PPSB-Gabe wird
430 kontrovers diskutiert. Die Gabe von Antithrombin beim blutenden Patienten ist nicht indiziert
431 [35].

432 ♦ Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II, da fast alle Präparate Heparin enthalten.

433 ♦ PPSB-Präparate sollten in der Schwangerschaft und in der peripartalen Blutung nach
434 sorgfältiger Abwägung und nur bei Blutungen angewendet werden, die nicht auf die Gabe
435 von Uterotonika, Tranexamsäure und Fibrinogenkonzentrat/GFP sistieren [29].

436 ♦ Vorsicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des
437 Präparates.

438 ♦ Patienten mit einem hohen Thromboembolierisiko oder kürzlich stattgehabter
439 Thromboembolie sollten nur unter Nutzen-Risiko-Abwägung mit PPSB behandelt werden,
440 da ein Thromboembolierisiko von bis zu 4% beschrieben worden ist [54, 55].

441 7.3 Faktor-VII-Konzentrat

442 7.3.1 Herstellung, Qualitätskriterien

443 Der FVII wird aus großen kryopräzipitatarmen Plasmapools durch Ionenaustausch-
444 Chromatografie und Adsorption an Aluminiumhydroxid isoliert. Das einzige in Deutschland im
445 Handel verfügbare FVII-Konzentrat ist hinsichtlich seines FVII-Gehaltes standardisiert. Die
446 Angabe der Gerinnungsaktivität erfolgt in Internationalen Einheiten (IE).

447 7.3.2 Wirksame Bestandteile

448 Das einzige in Deutschland im Handel verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen
449 Bestandteil das Proenzym (Zymogen) Faktor VII, das zum Prothrombinkomplex gehört (s.
450 Abschnitt 7.2.2).

451 7.3.3 Physiologische Faktoren

452 Der Gerinnungsfaktor VII ist prokoagulatorisch wirksam und wird in den Hepatozyten
453 synthetisiert. Zu seiner Biosynthese ist eine ausreichende intrazelluläre Vitamin K-
454 Konzentration erforderlich [76] (s. Abschnitt 7.2.3).

455 Ein angeborener Mangelzustand des Faktors VII prädisponiert in Abhängigkeit von dem
456 autosomal rezessiv vererbten genetischen Defekt und der damit verbundenen verminderten
457 Faktor-VII-Aktivität zu Blutungen.

458 Homozygote Träger eines Mangels an Faktor VII sind durch eine erniedrigte Aktivität
459 (< 10%) gekennzeichnet, während Heterozygote eine verminderte Aktivität zwischen 10 bis
460 50% aufweisen. Auch wenn die FVII-Aktivitäten im Mittel geringer sind bei Patienten mit
461 hoher Blutungsneigung, so erlauben sie es jedoch nicht, die Blutungsneigung des einzelnen
462 Patienten vorauszusagen. So gibt es sowohl asymptomatische Patienten mit nur wenigen
463 Prozent FVII-Aktivität als auch symptomatische Patienten mit etwa 50%iger Aktivität [56]. Die
464 Quickwerte können sogar grenzwertig bzw. nur wenig erniedrigt sein.

465 Heterozygote Anlageträger für den FVII-Mangel können klinisch unauffällig sein, sind
466 jedoch bei Operationen und Unfällen blutungsgefährdet.

467 Die Halbwertszeit des FVII nach Substitution liegt im Mittel nur bei 5 Stunden [57].

468 7.3.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

469 Das Faktor-VII-Konzentrat ist normalerweise bei +2 °C bis +8 °C aufzubewahren. Die
470 gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verbrauchen. Längere Standzeiten der rekonstituierten
471 Lösungen sind aus Gründen der Sterilität und der möglichen Labilität der Gerinnungsfaktoren
472 zu vermeiden. Die Fach- und Gebrauchsinformation der Hersteller sind zu beachten.

473 Packungsgröße ist 600 IE, bezogen auf den FVII-Gehalt der Präparation.

474 7.3.5 Indikationen und Dosierungen*

475 Angeborener Mangelzustand des Faktors VII

476 Für die hier aufgeführten Indikationen existieren keine prospektiven klinischen Studien.
477 Aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrungen ergeben sich folgende Anwendungen:

- 478 ♦ Behandlung von Blutungsstörungen, die durch einen isolierten angeborenen FVII-Mangel
479 verursacht werden,
- 480 ♦ Prophylaxe von Blutungsstörungen, die durch einen isolierten, angeborenen FVII-Mangel
481 verursacht werden konnten.

482

Hinweis:

Der angeborene Faktor-VII-Mangel sollte nur noch mit hochgereinigten plasmatischen oder rekombinanten Einzelfaktoren-Konzentraten behandelt werden. Nur in Notfällen, in denen keine Einzelfaktoren-Konzentrate zur Verfügung stehen, ist die Gabe von PPSB anzuraten.

483

* vgl. Abschnitt 0.4

484 Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere des FVII-
 485 Mangels, dem Ausmaß der aktuellen Blutung, dem klinischen Zustand und der
 486 Blutungshistorie des Patienten ab.

487 Eine Internationale Einheit (IE) FVII-Aktivität entspricht der Aktivität an FVII in 1 ml
 488 normalem Humanplasma (= 100%).

489 Die unten angegebene Berechnung der erforderlichen Dosis FVII beruht auf der
 490 empirischen Erkenntnis, dass 1 IE FVII pro kg Körpergewicht die FVII-Aktivität im Plasma um
 491 ca. 1,7 bis 1,5% der normalen Aktivität erhöht.

492

Die erforderliche Dosis IE wird mit folgender Formel ermittelt:

$$\text{Dosis IE} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VII-Anstieg (\%)} \times 0,6$$

493

494 Die Dosis und das Dosierungsintervall sollten sich nach dem Labormonitoring und nach
 495 der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

496

Bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel soll die Gabe von Faktor VII bei Blutungen bzw. bei chirurgischen Eingriffen wie folgt erfolgen:			1 C+
Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Angestrebte Faktor-VII-Aktivität [%] (Talspiegel)	Dauer der Therapie	
kleinere Blutungen	10 bis 30	Eine bis mehrere Einzeldosen	
schwere Blutung	30 bis 50	für 8 bis 10 Tage oder bis zur vollständigen Heilung	
kleinere chirurgische Eingriffe	30 bis 50	eine Einzeldosis vor dem Eingriff oder, wenn das Blutungsrisiko höher eingeschätzt wird, bis zur Wundheilung	
größere chirurgische Eingriffe	präoperativ > 50 dann 30 bis 50	für 8 bis 10 Tage oder bis zur kompletten Wundheilung**	

497 ** Basierend auf der klinischen Einschätzung können in Einzelfällen gegen Ende der
 498 Behandlung niedrigere Dosen ausreichend sein vorausgesetzt, dass eine adäquate
 499 Blutstillung erreicht wird.

500

501 Die Dosierungsintervalle müssen an die kurze Halbwertszeit von FVII in der Zirkulation, die
 502 ungefähr 3 bis 5 Stunden beträgt, angepasst werden.

503 Dementsprechend muss auch die Interpretation des Plasmaspiegels in genauer Kenntnis
 504 des Applikationszeitpunktes erfolgen (Spitzenspiegel – Talspiegel) Bei der Gabe von akt.
 505 FVIIa ist ein Labormonitoring nicht möglich.

506

Die Gabe sollte im Einzelfall (schwerer FVII-Mangel) und anamnestisch bekannter Blutungsneigung auch prophylaktisch bei angeborenem Faktor-VII-Mangel erfolgen.

1 B

507

508 7.3.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

509 FVII-Konzentrat ist vorsichtig anzuwenden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit
510 gegenüber Bestandteilen des Präparates.

511 FVII-Konzentrat sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger
512 Abwägung angewendet werden.

513 7.4 Rekombinanter Faktor VIIa

514 7.4.1 Herstellung, Qualitätskriterien

515 Rekombinanter Faktor VII (rFVII) wird unter Verwendung von Baby-Hamster-Nierenzellen
516 aus cDNA für das humane FVII-Codon gewonnen. Die Aktivierung des einkettigen rFVII zum
517 zweikettigen rFVIIa erfolgt durch eine hydrolytische Spaltung zwischen den Positionen 152
518 (Arginin) und 153 (Isoleuzin) der Peptidkette. Das rFVIIa-Konzentrat enthält keine anderen
519 aktivierten Gerinnungsfaktoren. Die weitere Aufreinigung des rFVIIa beinhaltet mehrere
520 Chromatografieschritte sowie eine Virusinaktivierung. Das aufgereinigte Produkt wird
521 portioniert und lyophilisiert.

522 7.4.2 Wirksame Bestandteile

523 Eptacog alfa (aktiviert) ist der rekombinante Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) mit einem
524 Molekulargewicht von ungefähr 50.000 Dalton. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 0,6
525 mg Eptacog alfa (aktiviert). Weitere Inhaltsstoffe: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-
526 Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol.

527 Die eingesetzten Hilfsstoffe haben keine pharmakologische Wirkung.

528 7.4.3 Physiologische Funktion und pharmakologische Wirkung

529 Unter physiologischen Bedingungen zirkuliert nur 1% des FVII in seiner aktiven Form im Blut.
530 Durch Injektion einer pharmakologischen Bolusdosis von rFVIIa wird die FVIIa-Konzentration
531 kurzfristig auf ein Vielfaches der normalen physiologischen Konzentration angehoben,
532 sodass möglichst viele Tissue Factor (TF)-Moleküle mit FVIIa komplexieren. Hierdurch wird
533 eine auf den Ort der Verletzung begrenzte Aktivierung des Gerinnungssystems bewirkt. Die
534 supraphysiologische FVIIa-Konzentration im Blut bewirkt auch, dass FVIIa mit geringerer
535 Affinität an aktivierte Thrombozyten anbindet und hier unabhängig von der Anwesenheit von
536 TF den FX zu FXa aktiviert. Die Folge ist eine Beschleunigung und Verstärkung der
537 Thrombinbildung, die in der Lage ist, einen Mangel an Faktor VII, Faktor IXa-VIIIa-Komplex
538 oder Faktor Va-Xa-Komplex zu kompensieren. Damit entsteht ein Aktivierungsweg der
539 Gerinnung unabhängig von einer ausreichenden Aktivität von FIX und/oder FVIII. Die
540 geringere Affinität des FVIIa zu aktivierten Thrombozyten macht eine supraphysiologische
541 (pharmakologische) Dosierung von rFVIIa notwendig, um eine Blutung zu stillen.

542 FVIIa hat dagegen nahezu keine Affinität zu ruhenden Thrombozyten, was die Tatsache
543 erklärt, dass supraphysiologische Dosen von FVIIa keine relevante systemische Aktivierung
544 der Gerinnung verursachen [58, 59].

545 7.4.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

546 Rekombinanter Faktor VIIa muss bei +2 °C bis +8 °C gelagert werden. Das Produkt ist in drei
547 Packungsgrößen im Handel: 1, 2 mg, 2,4 mg und 4,8 mg. Die Einheiten sind spezifisch für
548 rFVIIa und nicht vergleichbar mit Einheiten anderer Gerinnungsfaktoren. Die Haltbarkeit
549 beträgt 3 Jahre. Nach Rekonstitution ist rFVIIa bei 2 bis 8 °C 24 Stunden lagerfähig.

* vgl. Abschnitt 0.4

550 7.4.5 Zugelassene Indikation und Dosierungen*

551 Allgemeiner Hinweis: Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit einer rFVIIa-Therapie ist
552 ein Fibrinogenwert von ≥ 1 g/l, eine Thrombozytenzahl ≥ 50.000 (besser ≥ 100.000) $\times 10^9/l$
553 und ein pH-Wert $\geq 7,2$ [60, 61].

554 7.4.5.1 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborener 555 Hemmkörper-Hämophilie

556 Als Initial- und Erhaltungsdosis werden $90 \mu\text{g/kg KG}$ als intravenöse Bolusgabe empfohlen.
557 Die Injektionszeit der Bolusinjektion sollte 2 bis 5 Minuten betragen. Die
558 Behandlungsintervalle sind wegen der kurzen Halbwertszeit des rFVIIa anfangs mit 2 bis 3
559 Stunden bis zur Blutungsstillung anzusetzen. In Einzelfällen kann auch ein kürzeres Intervall
560 erforderlich sein.

561 Falls eine Fortführung der Therapie erforderlich sein sollte, z. B. bei schwerer,
562 transfusionspflichtiger Blutung, können die Behandlungsintervalle, solange eine
563 Weiterbehandlung angezeigt ist, sukzessive auf 4 bis 12 Stunden erhöht werden [58, 62–66].

564 In Einzelfällen, z. B. bei Kindern mit erhöhter Clearance im Vergleich zu Erwachsenen
565 [67], kann eine höhere Dosierung notwendig werden. Eine Tageshöchstdosis, wie z. B. bei
566 aktivierten Prothrombinkomplex-Präparaten, ist bei rFVIIa nicht angegeben. rFVIIa kann
567 auch ambulant angewandt werden.

568 Bei Kindern kann es wegen der kürzeren Halbwertszeit von rFVIIa sinnvoll sein, die Dosis
569 in einzelnen Fällen bis auf das Dreifache zu erhöhen. Eine Dosierung bis $270 \mu\text{g/kg KG}$ pro
570 Bolus hat sich in klinischen Studien als sicher und mindestens gleichwertig im Vergleich zu
571 repetitiven Gaben von $90 \mu\text{g/kg KG}$ erwiesen. Bei Kindern und Erwachsenen kann aufgrund
572 der Studienlage erwartet werden, dass mit einem Hochdosisbolus die Anzahl der
573 erforderlichen venösen Injektionen reduziert werden kann [65, 68, 69]. Bei Patienten mit
574 häufig rezidivierenden Blutungen konnte in einer randomisierten, multizentrischen,
575 doppelblinden prospektiven Studie gezeigt werden, dass sich mit einer Dosierung von täglich
576 $90 \mu\text{g/kg KG}$ bzw. $270 \mu\text{g/kg KG}$ die Blutungsfrequenz im Vergleich zum
577 Beobachtungszeitraum vor Prophylaxebeginn deutlich reduzierte.

578 Bei der Gabe von akt. FVIIa ist ein Labormonitoring nicht möglich.

579 7.4.5.2 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit erworbener 580 Hemmkörper-Hämophilie

581 Bei der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie treten spontane Autoantikörper gegen FVIII
582 oder selten auch gegen andere Gerinnungsfaktoren auf. Die höchste Inzidenz wird bei
583 Schwangeren, insbesondere in der postpartalen Phase und bei älteren Personen zu Beginn
584 der siebten Lebensdekade beobachtet und ist nicht geschlechtsabhängig. Bei plötzlich
585 auftretenden schweren Blutungen sind das Auftreten von Spontanhämatomen in Weichteilen
586 und Muskeln sowie eine verlängerte aPTT als Laborbefund und in der weiteren Abklärung
587 ein positiver Plasmatauschtest richtungsweisend. Bei diesen Patienten ist eine unverzügliche
588 Therapieeinleitung erforderlich, insbesondere bevor chirurgische Eingriffe vorgenommen
589 werden [62, 63, 70, 71].

590 Zur Behandlung der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie kann alternativ auch FEIBA (s.
591 Abschnitt 6.1.4) eingesetzt werden. Zur Dosierung: siehe die Empfehlungen bei Patienten
592 mit angeborener Hämophilie und Hemmkörpern im Abschnitt 6.5.3.3, Unterpunkt
593 „Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)“.

594 7.4.5.3 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit Thrombasthenie
595 Glanzmann

596 Bei Patienten mit schweren angeborenen oder durch Allo- oder Autoantikörper erworbenen
597 Thrombopathien und Thrombopenien wurde rFVIIa erfolgreich zur Blutstillung eingesetzt
598 [72].

599

Bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann und schwerer Blutung soll eine 3-malige Bolusgabe (80 bis 120 µg/kg KG) im Abstand von 2 Stunden erfolgen.	1 C+
---	------

600

601 Bei ausbleibender Behandlung mit rFVIIa wurden trotz primärer Blutstillung deutliche
602 Nachblutungen beobachtet [73].

603 Es liegen auch einzelne Beobachtungen über positive klinische Erfahrungen mit rFVIIa bei
604 Patienten mit Bernard-Soulier-Syndrom, Storage Pool Disease [74] und Immunthrombopenie
605 [72, 75, 76] vor.

606

Bei Patienten mit angeborenen Thrombopathien, wie z. B. Bernard-Soulier-Syndrom oder Storage Pool Disease, und schwerer Blutung könnte die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 90 bis 120 µg/kg KG als Bolus indiziert sein.	2 C
---	-----

607

608 Häufig sistieren die Blutungen bereits nach 1 bis 2-maliger Gabe.

609 7.4.5.4 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborenem
610 Faktor-VII-Mangel

611 Die Untersuchungen an Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel zeigen, dass im
612 Allgemeinen bei Aktivitäten < 10% prophylaktisch und bei Blutungen rFVIIa in einer Dosis
613 von 15 bis 30 µg/kg KG alle 6 Stunden als Bolus verabreicht werden soll, bis die Blutung
614 sistiert. Der Zeitabstand zum nächsten Bolus kann im Verlauf der Therapie abhängig von der
615 Blutungssymptomatik verlängert werden. In vielen Fällen genügt dann eine zweimalige Gabe
616 pro Tag [56, 77].

617

Bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel und bekannter Blutungsneigung soll die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 15 bis 30 µg/kg KG alle 6 Stunden als Bolus erfolgen. Die Gabe kann auch prophylaktisch erfolgen.	1 C+
---	------

618

619 7.4.6 Anwendung außerhalb zugelassener Indikationen (Off-Label-Use)*

620 Bei schweren Blutungen nach stumpfem Trauma wurden signifikante Effekte nach rFVIIa-
621 Gabe (200 µg/kg KG, gefolgt von 2 weiteren Bolusgaben à 100 µg/kg KG nach 1 und 3
622 Stunden) in einer Placebo kontrollierten Phase-II-Studie festgestellt: Es kam zu signifikanten
623 Reduktionen des Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate, der Häufigkeit an
624 Massivtransfusionen und der Rate an ARDS im Vergleich zu Placebo. In offenen Studien mit
625 rFVIIa bei massiven Blutungen [60, 78, 79] wurden bei 71 Trauma-Patienten rFVIIa-
626 Dosierungen von 90 bis 140 µg/kg KG (Median) pro Patient bei durchschnittlich 1,6
627 Bolusgaben verabreicht.

628 Bei lebensbedrohlichen postpartalen Blutungen führten rFVIIa in einer Reihe von Fällen
629 nach Versagen aller konservativer und chirurgischer Standardbehandlungen zur Blutstillung

*vgl. Abschnitt 0.4

630 [80–82], wobei auch eine Hysterektomie vermieden werden konnte. In den meisten Fällen
631 wurden eine oder zwei rFVIIa-Bolusgaben von ca. 20 bis 120 µg/kg KG verabreicht.

632 Bei Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen führte rFVIIa in einer
633 multizentrischen, prospektiv-randomisierten, Plazebo-kontrollierten Untersuchung an
634 blutenden herzchirurgischen Patienten zu einer Reduktion von Blutverlust und
635 Transfusionsbedarf in Dosierungen zwischen 40 und 80 µg/kg [83]. Zu beachten ist jedoch
636 die höhere Rate an thromboembolischen Komplikationen, so dass rFVIIa in dieser Indikation
637 nur nach ausführlicher Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden sollte.

638 In Fallberichten und in einer kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit
639 hämatoonkologischen Erkrankungen mit schweren standardtherapieresistenten Blutungen,
640 auch bei solchen nach Stammzell- oder Knochenmarktransplantation, rFVIIa eingesetzt [84].
641 Die mittlere Einzeldosis betrug knapp 90 µg/kg KG. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [85]
642 wird darauf hingewiesen, dass viele Patienten bereits nach der ersten Applikation nicht mehr
643 bluten.

644 In Einzelfällen kann nach erfolgloser Anwendung anderer prokoagulatorischer
645 Substanzen der Einsatz von rFVIIa bei medikamenteninduzierten (FIIa, FXa Inhibitoren, GP
646 IIb/IIIa-Rezeptorenblocker) lebensbedrohlichen Blutungen in einer Dosierung von 90 bis 120
647 µg/kg KG pro Bolus erwogen werden [86–88].

648 7.4.7 Unerwünschte Wirkungen

649 Bei der Anwendung des gentechnisch hergestellten aktivierten Gewinnungsfaktors VII
650 (rFVIIa) besteht das Risiko thromboembolischer Ereignisse. Bei der bisher zugelassenen
651 Indikation Hemmkörper-Hämophilie (s. Kap. 11) wurden solche unerwünschten Wirkungen
652 nur sehr selten (< 1:25.000 Standarddosierungen) [62] beobachtet. Entsprechende klinische
653 Studien mit Kindern zeigten auch bei einer Dosierung von 270 µg/kg KG keine erhöhte Rate
654 thromboembolischer Komplikationen im Vergleich zur Standarddosierung [68, 69].

655 Bei der Anwendung für Patienten außerhalb der zugelassenen Indikationen sind
656 thromboembolische Ereignisse im arteriellen und venösen Gefäßsystem bzw. in perioperativ
657 oder traumatisch geschädigten Gefäßen aufgetreten. Deshalb muss bei entsprechender
658 Anwendung auf die bekannten Nebenwirkungen von rFVIIa, insbesondere auf die Gefahr
659 thromboembolischer Ereignisse, im Aufklärungsgespräch zwischen Arzt und Patient explizit
660 hingewiesen werden. Für eine Bewertung zum Off-Label-Use von rFVIIa bei akuten
661 Blutverlusten wird beispielhaft auf eine Übersichtsarbeit verwiesen [89].

662 7.5 Faktor-XIII-Konzentrat

663 7.5.1 Herstellung, Qualitätskriterien

664 Das Ausgangsmaterial stammt aus gepooltem humanem Plasma. Die Herstellung erfolgt
665 nach dem Verfahren von Cohn/Oncley. Das einzige in Deutschland im Handel verfügbare
666 Präparat wird nach Abtrennung des Kryopräzipitats und Adsorption der Vitamin-K-
667 abhängigen Faktoren des Prothrombinkomplexes durch Fällung mit Ethanol gewonnen.

668 In Europa ist ein rekombinantes FVIII-Präparat zugelassen, das in Deutschland derzeit nicht
669 erhältlich ist.

670 7.5.2 Wirksame Bestandteile

671 Das plasmatische Präparat enthält als wirksamen Bestandteil den fibrinstabilisierenden
672 Faktor XIII, und zwar sowohl die Untereinheit Faktor XIII A (Träger der Aktivität) als auch die
673 Untereinheit Faktor XIII B (Trägerprotein), sowie Humanalbumin, Natriumchlorid und Glukose
674 als Stabilisatoren.

675 7.5.3 Physiologische Funktion

676 Der aktivierte Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) ist eine Transglutaminase, die in
677 Gegenwart von Kalziumionen Fibrin kovalent quervernetzt und damit mechanisch so

678 stabilisiert, dass ein festes dreidimensionales Fibrinnetz gebildet wird, das die definitive
679 Blutstillung bewirkt. Faktor XIII baut dabei Alpha-2-Antiplasmin und Fibronectin in das
680 Gerinnsel ein, wodurch dieses einerseits vor vorzeitiger Fibrinolyse geschützt ist und zum
681 anderen auch als Leitstruktur für in das Wundgebiet einwandernde Fibroblasten dient. Die
682 Längsvernetzung der Fibrinfäden erfolgt sehr rasch; die Quervernetzung und damit
683 eigentliche mechanische Stabilisierung ist dagegen ein mehrstündiger Prozess. Faktor XIII
684 bindet sich im Blut an Fibrinogen, mehr noch an Fibrin, und wird durch Thrombin aktiviert.
685 Faktor XIII kommt im Plasma, in den Plättchen, aber auch in Geweben vor. Die
686 Plasmakonzentration beträgt ca. 22 mg/l, die biologische Halbwertszeit 96 bis 120 Stunden.
687 Faktor XIII spielt eine physiologische Rolle bei der Hämostase, der Wundheilung und bei der
688 Erhaltung der Schwangerschaft in den ersten Wochen der Empfängnis.

689 Die Blutungsneigung korreliert im niedrigen Konzentrationsbereich mit dem Ausmaß des
690 Faktor XIII-Mangels. Patienten mit ausgeprägtem angeborenem Faktor XIII-Mangel neigen
691 insbesondere zu Nabelschnurstumpfblutungen, Wundheilungsstörungen und intrakraniellen
692 Blutungen, Frauen zu habituellen Aborten. Darüber hinaus treten wie bei den Hämophilien
693 Haut-, Schleimhaut-, Weichteil- und Gelenkblutungen auf. Im Allgemeinen kommt es bei
694 angeborenem Mangel und Faktor XIII-Spiegeln über 7% zu keiner spontanen
695 Blutungsneigung. Allerdings wurden vereinzelt bei heterozygoten Patienten mit FXIII-
696 Spiegeln um 50% postoperativ oder nach Traumen schwere Blutungen und
697 Wundheilungsstörungen beobachtet.

698 Ein erworbener Faktor-XIII-Mangel ist nicht selten. Er kann bedingt sein durch einen
699 erhöhten Umsatz, z. B. infolge intravasaler Gerinnung, Sepsis, entzündlichen
700 Darmerkrankungen, hämatologischen Systemerkrankungen, erhöhtem Blutverlust oder
701 Hyperfibrinolyse, durch erhöhten Verbrauch, z. B. bei großen Operationen, oder durch
702 verminderte Synthese, z. B. bei Lebererkrankungen. Bei Patienten mit präoperativ
703 bestehender Gerinnungsaktivierung, z. B. Tumorpatienten, kann es intraoperativ zu einem
704 schweren Faktor XIII-Mangel und dadurch bedingten massiven intraoperativen Blutungen
705 kommen [90–92]. Typisch für einen postoperativen Faktor-XIII-Mangel sind diffuse
706 Nachblutungen einige Stunden nach OP-Ende bei intraoperativ völlig unauffälliger
707 Blutstillung. Außer schweren Blutungen kann ein erworbener Faktor-XIII-Mangel aber auch
708 akute postoperative Wundheilungsstörungen induzieren. Diese treten typischerweise 3 bis 7
709 Tage nach OP auf. Chronische Wunden, wie z. B. Ulcus cruris oder Dekubitus, können
710 ebenfalls mit einem FXIII-Mangel verknüpft sein.

711 Extrem selten bilden sich Inhibitoren (Antikörper) beim angeborenem Faktor XIII-Mangel
712 infolge der Substitutionstherapie oder als Autoantikörper [90].

713 Der Faktor XIII wird durch die Übersichtsteste der Gerinnung Quick und aPTT nicht
714 erfasst, da diese Tests nur den Zeitpunkt des Beginns der Fibrinbildung, aber nicht die
715 Fibrinvernetzung messen. Bei allen Blutungen unklarer Ursache, besonders bei diffusen
716 postoperativen Nachblutungen einige Stunden nach OP-Ende oder bei intraoperativen
717 Blutungen bei Patienten mit Gerinnungsaktivierung, sollte der Verdacht auf FXIII-Mangel
718 diagnostisch abgeklärt werden.

719 7.5.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

720 Das Faktor-XIII-Konzentrat soll bei +2 °C bis +8 °C in der geschlossenen Faltschachtel
721 gelagert werden. Die Haltbarkeitsdauer beträgt drei Jahre und ist auf Packung und Behältnis
722 angegeben. Die gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verbraucht werden, da keine
723 Konservierungsmittel zugesetzt sind.

724 Faktor-XIII-Konzentrat: 250 E/4 ml; 1250 E/20 ml

725 7.5.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

726 Angeborener, schwerer Faktor-XIII-Mangel

*vgl. Abschnitt 0.4

727 Wegen der Seltenheit der Erkrankung sind die Erfahrungen begrenzt. Indikationen sind
728 Verhütung und Therapie von Blutungen und Wundheilungsstörungen. Kontrollierte Studien
729 liegen wegen der Seltenheit der angeborenen Defekte nicht vor.

730

731 Tab. 7.5.5.1: Substitutionstherapie bei angeborenem Faktor-XIII-Mangel

Defekt	Maßnahme
Angeborener, schwerer Faktor-XIII-Mangel	Bei operativen Eingriffen und bei Trauma sollte der Faktor XIII im Referenzbereich liegen (> 50%) und bis zur Wundheilung in diesem Bereich gehalten werden. Eine vorbeugende Dauerbehandlung ist nur in Einzelfällen zu empfehlen.

732

733 Erworbener Faktor-XIII-Mangel

734 Bei großen operativen Eingriffen, z. B. in der Allgemein- und Abdominalchirurgie oder
735 Herzchirurgie, kann es intra- und postoperativ zu einem Verbrauch von FXIII im Rahmen der
736 Blutstillung und Wundheilung kommen [24, 93]. Auch das Ausmaß des FXIII-Abfalls ist
737 mitentscheidend, wobei die kritische Grenze sowohl für Blutungen als auch für
738 Wundheilungsstörungen unklar ist. Bei herzchirurgischen Patienten mit FXIII-Mangel führt
739 die Substitution zu einer signifikanten Reduktion der Drainagevolumina und des Blutbedarfs
740 [94].

741 Bei Patienten mit präoperativer Gerinnungsaktivierung aufgrund von z. B.
742 Tumorprozessen manifestiert sich der FXIII-Mangel nicht erst postoperativ mit
743 Nachblutungen, sondern bereits intraoperativ [91, 92].

744 Die prophylaktische Gabe von FXIII-Konzentrat nach herzchirurgischen Operationen mit
745 Herz-Lungenmaschine ist nach den Ergebnissen einer multizentrischen, Placebo-
746 kontrollierten, doppelblinden, prospektiv-randomisierten Studie nicht mit einer Reduktion von
747 Blutverlust und Transfusionsbedarf assoziiert, wenn kein Mangel an FXIII (Aktivität < 70%)
748 vorliegt [95].

749 Bei Patienten mit therapierefraktären postoperativen Wundheilungsstörungen und FXIII-
750 Mangel (Spiegel < 70%) führt die Substitution von FXIII aufgrund mehrerer kontrollierter
751 randomisierter Doppelblindstudien zu einer signifikanten Verbesserung der
752 Wundverhältnisse bis hin zur vollständigen Abheilung [96]. Auch bei chronischen Wunden, z.
753 B. Ulcus cruris oder Dekubitus, führt die FXIII-Therapie zu einer signifikanten Abheilung [97,
754 98], wobei die besten Erfahrungen bei der nicht zugelassenen Lokalapplikation bestehen
755 [99].

756 Bei entzündlichen Darmerkrankungen führt die Substitution von FXIII in einer Pilotstudie
757 [100] zu einer Verminderung der Blutungsneigung und zu einem Rückgang der Schmerzen
758 und der Stuhlfrequenz.

759 Bei schweren chronischen Leberschäden korrelieren die FXIII-Restaktivitäten mit der
760 Schwere der Zirrhose. Ein niedriger FXIII-Spiegel (< 50%) ist bei Patienten, die zur
761 Transplantation anstehen, ein ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich des
762 Blutungsrisikos und des Überlebens [101]. In Erwägung zu ziehen ist eine FXIII-Substitution,
763 wenn nach der Basis-Substitution mit gefrorenem Frischplasma und/oder PPSB die Blutung
764 fortbesteht und die FXIII-Spiegel weiterhin deutlich unter dem Referenzbereich (< 50%)
765 liegen oder wenn es unter den gleichen Bedingungen zu Nachblutungen kommt.

766 Bei Leukämien und anderen hämatologischen Systemerkrankungen kann es zu einem
767 relevanten FXIII-Mangel kommen. Einerseits zerstört die aus den Leukämiezellen
768 freigesetzte Elastase unspezifisch den Faktor XIII [90], zum anderen wird durch die
769 tumorbedingte Thrombozytopenie ein FXIII-Mangel induziert, weil bei Gesunden etwa die
770 Hälfte des zirkulierenden Gerinnungsfaktors XIII in den Thrombozyten gespeichert ist.

771 Außerdem kann es bei Leukämien zu einer DIC mit erhöhtem Umsatz und Verbrauch der
772 Faktoren und Inhibitoren kommen. Die Blutungsneigung bei Leukämien ist demzufolge
773 multifaktoriell bedingt; die Indikation zur FXIII-Substitution muss im Einzelfall entschieden
774 werden.

775 Bei Verbrauchskoagulopathien kann ebenfalls ein relevanter FXIII-Mangel entstehen. Bei
776 relevanten Blutungen sollten die verbrauchten Faktoren substituiert werden.

777 Aktuell wird ein relativer FXIII-Mangel bei Patienten mit spontanem subduralem Hämatom
778 diskutiert, ohne dass prospektive Interventionsstudien vorliegen [102].

779 Indikationen und Dosierungen

780 Die Substitution von FXIII hat sich bei schwerem angeborenem Mangel bewährt. Meist ist
781 keine Dauersubstitution, sondern eine bedarfsgerechte Behandlung perioperativ oder bei
782 Blutungen erforderlich [103].

783

Eine Faktor-XIII-Substitution soll bei angeborenem Mangel an FXIII zur Therapie daraus resultierender hämorrhagischer Diathesen, wie Blutungen und Wundheilungsstörungen und/oder prophylaktisch, z. B. vor Operationen, erfolgen.	1 C+
--	------

784

785 Für die Dosierung des Faktor XIII bei angeborenem Mangel gilt prinzipiell das Gleiche wie für
786 die Faktor-VIII- und -IX-Konzentrate:

787

1E/kg KG Faktor XIII führt zu einem Anstieg der Plasmaaktivität um 1–2%.
--

788

789 Bei schweren Blutungen sollten 10 bis 20 E/kg KG täglich bis zur Blutstillung appliziert
790 werden. Präoperativ sind bis zu 35 E/kg KG oder mehr erforderlich, bis die gewünschten
791 Spiegel erreicht werden. Bei größeren Eingriffen sollte ein Zielbereich > 50% angestrebt
792 werden.

793 Bei der Langzeitprophylaxe sind wiederholte Injektionen wegen der langen biologischen
794 Halbwertszeit (100 bis 120 Std.) wesentlich seltener erforderlich als bei den anderen
795 Faktorenmangelzuständen. Im Einzelfall kann auch beim Faktor XIII die Halbwertszeit
796 individuell sehr unterschiedlich sein.

797

Eine Faktor XIII-Substitution zur Therapie hämorrhagischer Diathesen sollte erfolgen, wenn diese durch einen erworbenen Mangel an FXIII bedingt oder mitbedingt sind.	2 A
---	-----

Eine Faktor XIII-Substitution zur supportiven Therapie bei Wundheilungsstörungen, z.B. nach ausgedehnten Operationen und Verletzungen, kann erfolgen, wenn diese durch einen erworbenen Mangel an FXIII bedingt oder mitbedingt sind.	2 B
---	-----

798

799 Für die Dosierung des Faktor XIII bei erworbenem Mangel gilt:

800 ♦ bei Blutungen täglich mindestens 15 bis 20 E/kg KG bis zur Normalisierung der FXIII-
801 Spiegel bzw. bis zum Blutungsstillstand

802 ♦ bei therapierefraktären Wundheilungsstörungen 3 Tage je 15 bis 20 E/kg KG (Tag 0, 1
803 und 3)

804 Zusammenfassende Bewertungen zur FXIII-Testung:

805 ♦ Der FXIII-Spiegel wird durch die Übersichtsteste Quick und aPTT nicht erfasst; bei
806 Verdacht auf FXIII-Mangel sollte der FXIII immer gesondert bestimmt werden.

807 ♦ Wenn eine FXIII-Testung nicht zeitnah möglich ist, sollte, besonders bei schweren akuten
808 Blutungen, das Risiko der fortbestehenden Blutung gegen das der FXIII-Blindgabe
809 abgewogen werden.

810 7.5.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

811 Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Präparates. Bei frischen
812 Thrombosen ist wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung Vorsicht geboten. Bei
813 Langzeitanwendung sollten die Patienten sorgfältig auf die Entwicklung von Hemmkörpern
814 überwacht werden.

815 7.6 Fibrinkleber

816 7.6.1 Herstellung, Qualitätskriterien

817 Das Ausgangsmaterial stammt aus gepooltem humanem Plasma. Die Herstellung erfolgt
818 nach dem Verfahren von Cohn/Oncley.

819 7.6.2 Wirksame Bestandteile

820 Die wirksamen Bestandteile des Fibrinklebers sind Humanfibrinogen, humanes Thrombin,
821 humaner Faktor XIII, Rinderaprotinin und Calciumchlorid [104].

822 7.6.3 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

823 Die Faktorenkonzentrate sollen bei +2 °C bis +8 °C gelagert werden, der Fibrinkleber ggf.
824 auch tiefgefroren. Die Haltbarkeitsdauer ist den Packungsbeilagen zu entnehmen. Die
825 gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verbraucht werden.

826 Fibrinkleber sind lyophilisiert und tiefgefroren erhältlich.

827 Trockensubstanzen im Combi-Set: 0,5 ml/1,0 ml/3,0 ml

828 Zwei tiefgefrorene Lösungen: 0,5 ml/1,0 ml/2,0 ml

829 Trockensubstanzen im Kit: 1,0 ml/2,0 ml/5,0 ml

830 7.6.4 Anwendung und Dosierung*

831 Fibrinkleber findet in der Chirurgie vielfältig Verwendung. Dabei wird die direkte blutstillende
832 Wirkung des Klebers ausgenutzt. Die Fibrinklebung führt analog zur letzten Stufe der
833 Blutgerinnung zur Polymerisation des Fibrinmonomers durch Zugabe von Thrombinlösung
834 und Calciumchlorid. Zur Stabilisierung dieses Fibringerüsts wird dem Kleber der
835 Fibrinolyseinhibitor Aprotinin zugefügt. Das bei der Klebung entstehende Fibringerüst wird
836 vom Körper vollständig abgebaut. Bei Patienten mit Koagulopathien kann die Fibrinklebung
837 zur Verringerung des Bedarfs an Faktorenkonzentraten führen.

838 Fibrinkleber werden u. a. bei Operationen zur lokalen Blutstillung von großen blutenden
839 Parenchymflächen und durch Unterspritzen zur Stillung von blutenden gastrointestinalen
840 Ulcera, zur Fixierung von Transplantaten und Implantaten, z. B. Herniennetzen, zum Kleben
841 von Nervenenden, zur Abdichtung von Gefäßprothesen, bei Septumplastiken und zur
842 Abdichtung gegen Liquorleckagen verwendet [69, 105, 106]. Diese Anwendungen basieren
843 auf retrospektiven Untersuchungen.

844

Die lokale Anwendung von Fibrinkleber könnte bei Patienten zur Blutstillung von großen blutenden Parenchymflächen erfolgen.

2 C

*vgl. Abschnitt 0.4

Weitere lokale Anwendungen von Fibrinkleber könnten zur Stillung von blutenden gastrointestinalen Ulcera, zur Fixierung von Transplantaten und Implantaten, z. B. Herniennetzen, zum Kleben von Nervenenden, zur Abdichtung von Gefäßprothesen, bei Septumplastiken und zur Abdichtung gegen Liquorleckagen erfolgen

2 C

845

846 Biochemische Untersuchungen zeigen deutliche Unterschiede zu autologen Produkten [107].

847 7.6.5 Unerwünschte Wirkungen

848 Ein prokonvulsiver Effekt von evtl. in Fibrinklebern enthaltener Tranexamsäure durch einen
849 Effekt auf zerebrale GABA-Rezeptoren wurde bei lokaler Anwendung in der Neurochirurgie
850 beschrieben [108].

851 7.7 Dokumentation

852 Für Fibrinogen-, PPSB-, Faktor-VII-, Faktor-XIII-Konzentrate, für Fibrinkleber und für
853 rekombinanten Faktor VIIa besteht eine patienten- und produktbezogene
854 Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

855 7.8 Faktor X-Konzentrat

856 7.8.1 Herstellung, Qualitätskriterien

857 Humaner Faktor X wird aus Plasmapools isoliert. Ein in Deutschland verfügbares Faktor X-
858 Konzentrat ist hinsichtlich seines FX-Gehaltes standardisiert. Die Angabe der
859 Gerinnungsaktivität erfolgt in Internationalen Einheiten (IE).

860 7.8.2 Wirksame Bestandteile

861 Das in Deutschland verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil das Proenzym
862 (Zymogen) Faktor X, das zum Prothrombinkomplex gehört.

863 7.8.3 Physiologische Faktoren

864 Der Gerinnungsfaktor X wird Vitamin K-abhängig in der Leber synthetisiert.

865 7.8.3.1 Angeborener Mangelzustand des Faktors X

866 Angeborener Mangelzustand des FX prädisponiert in Abhängigkeit vom autosomal rezessiv
867 vererbten genetischen Defekt und der damit verbundenen verminderten FX-Aktivität zu
868 Blutungen.

869 Homozygote Träger eines Mangels an FX sind durch eine stark erniedrigte oder fehlende
870 Aktivität gekennzeichnet, während Heterozygote eine verminderte Aktivität aufweisen. Die
871 Quickwerte können dabei grenzwertig bzw. nur wenig erniedrigt sein.

872 Heterozygote Anlageträger für den FX-Mangel können klinisch unauffällig sein, sind
873 jedoch bei Operationen und Unfällen blutungsgefährdet.

874 Die Halbwertszeit des FX nach Substitution liegt im Mittel bei 30 Stunden.

875 7.8.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

876 Das FX-Konzentrat ist bei +2 °C bis +8 °C aufzubewahren. Die gebrauchsfertige Lösung ist
877 sofort zu verbrauchen. Längere Standzeiten der rekonstituierten Lösungen sind aus Gründen
878 der Sterilität und der möglichen Labilität der Gerinnungsfaktoren zu vermeiden. Die Fach-
879 und Gebrauchsinformation der Hersteller sind zu beachten.

880 Packungsgröße sind 250 oder 500 I.E, bezogen auf den Faktor-X-Gehalt der Präparation.

881 7.8.5 Anwendung*

882 7.8.5.1 Allgemein

883 Nach Auflösen des Lyophilisats wird das FX-Konzentrat sehr langsam intravenös infundiert.

884 7.8.5.2 Angeborener Faktor X-Mangel

885 Behandlung von Blutungen, die durch einen isolierten angeborenen Faktor-X-Mangel
886 verursacht werden

887 Prophylaxe von Blutungen, die durch einen isolierten, angeborenen Faktor-X-Mangel
888 verursacht werden konnten

889

Hinweis:

Der angeborene Faktor X-Mangel sollte mit hochgereinigten Einzelfaktoren-Konzentraten behandelt werden. Nur in Notfällen, in denen keine Einzelfaktoren-Konzentrate zur Verfügung stehen, ist die Gabe von PPSB anzuraten.

890

891 7.8.6 Dosierung*

892 Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere des FX-Mangels,
893 dem Ausmaß der aktuellen Blutung, dem klinischen Zustand und der Blutungshistorie des
894 Patienten ab.

895 Die unten angegebene Berechnung der erforderlichen Dosis FX beruht auf der
896 empirischen Erkenntnis, dass 1 IE FX pro kg Körpergewicht die FX-Aktivität im Plasma um
897 ca. 1,6% der normalen Aktivität erhöht.

898

Die erforderliche Dosis IE wird mit folgender Formel ermittelt:

Dosis IE = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VII-Anstieg (IE/dl) x 0,5

899

900 Die Dosis und das Dosierungsintervall sollten sich nach der klinischen Wirksamkeit im
901 Einzelfall und dem Labormonitoring richten.

902 Die Dosierungsintervalle müssen an die Halbwertszeit von FX in der Zirkulation, die ungefähr
903 30 Stunden beträgt, angepasst werden.

904 Dementsprechend muss auch die Interpretation des Plasmaspiegels in Kenntnis des
905 Applikationszeitpunktes erfolgen (Spitzenspiegel – Talspiegel).

906

Die Gabe soll im Einzelfall (schwerer Faktor X-Mangel) und anamnestisch bekannter Blutungsneigung auch prophylaktisch bei angeborenem FaktorX-Mangel erfolgen.

1 B

907 [109]

908 7.8 Literatur

909

*vgl.Abschnitt 0.4

- 910 1. Nowak-Göttl U, Limperger V, Kenet G, et al.: Developmental hemostasis: A lifespan
911 from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population.
912 *Blood Cells Mol Dis* 2017; 67: 2–13.
- 913 2. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM: Incidence of bleeding symptoms in 100
914 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;
915 4(7): 1634–7.
- 916 3. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al.: The rare coagulation disorders--
917 review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre
918 Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593–628.
- 919 4. Casini A, Brungs T, Lavenu-Bombled C, Vilar R, Neerman-Arbez M, Moerlose P de:
920 Genetics, diagnosis and clinical features of congenital hypodysfibrinogenemia: a systematic
921 literature review and report of a novel mutation. *J Thromb Haemost* 2017; 15(5): 876–88.
- 922 5. Menegatti M, Peyvandi F: Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia.
923 *Blood* 2019; 133(5): 415–24.
- 924 6. Bonik K, Rode MD, Broder M: Therapie von Fibrinogenmangelzuständen.
925 *Hamostaseologie* 1996; 16(03): 194–9.
- 926 7. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al.: Efficacy and tolerability of a pasteurised
927 human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus*
928 *Apher Sci* 2005; 32(3): 247–53.
- 929 8. Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, et al.: Rare bleeding disorders. *Haemophilia*
930 2006; 12 Suppl 3: 137–42.
- 931 9. Schopen G, Bonik K, Rosenkranz G: Fibrinogensubstitution mit Haemocomplettan HS.
932 *Hamostaseologie* 1994; 14(03): 140–8.
- 933 10. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Guidelines on the
934 selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding
935 disorders. *Haemophilia* 2003; 9(1): 1–23.
- 936 11. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al.: Relationship between factor XIII activity,
937 fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary
938 bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93(6): 1101–7.
- 939 12. Fenger-Eriksen C, Anker-Møller E, Heslop J, Ingerslev J, Sørensen B:
940 Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes:
941 improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005;
942 94(3): 324–9.
- 943 13. Fries D, Streif W, Haas T, Kühbacher G: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes
944 Problem? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39(12): 745–50.
- 945 14. Hardy J-F, Moerlose P de, Samama M: Massive transfusion and coagulopathy:
946 pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004; 51(4): 293–
947 310.
- 948 15. Spahn DR, Rossaint R: Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J*
949 *Anaesth* 2005; 95(2): 130–9.
- 950 16. Schroeder S, Wichers M, Lier H: Diagnostik und Therapie von komplexen
951 Gerinnungsstörungen in der operativen Intensivmedizin. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*
952 2003; 44(668 - 679).
- 953 17. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al.: Fibrin-based clot formation as an early and
954 rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014;
955 124(11): 1727–36.

- 956 18. Glasmacher A, Kleinschmidt R, Unkrig C, Mezger J, Scharf RE: Coagulation Disorders
957 Induced by L-Asparaginase: Correction with and without Fresh-Frozen Plasma. *Transfus*
958 *Med Hemother* 1997; 24(3): 138–43.
- 959 19. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major
960 blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81(2): 360–5.
- 961 20. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bünger R: Profound normovolemic
962 hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* 1996;
963 83(3): 459–65.
- 964 21. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss:
965 dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80(2): 336–42.
- 966 22. Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused
967 patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96(6): 770–3.
- 968 23. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al.: Clotting factor levels and the risk of diffuse
969 microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987; 67(3): 365–
970 8.
- 971 24. Scharrer I: Leberzirrhose und Gerinnungsstörungen. *Hämostaseologie* 2005; 25(02):
972 205–8.
- 973 25. Lisman T, Porte RJ: Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence
974 and clinical consequences. *Blood* 2010; 116(6): 878–85.
- 975 26. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al.: EASL Clinical Practical Guidelines on the
976 management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66(5): 1047–81.
- 977 27. Kolben M, Graeff H: Hämostaseologische Störungen während der Schwangerschaft
978 und Geburt: Pathogenese, Diagnose und Therapie. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (eds.):
979 *Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik:*
980 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998; 509–521.
- 981 28. Pfanner G, Kilgert K: Geburtshilfliche Blutungskomplikationen. *Hämostaseologie* 2006;
982 26(S 01): 56-63.
- 983 29. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Federführung): S2k Leitlinie
984 Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie: AWMF Registernummer 015-063.
985 [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-063I_S2k_Peripartale_Blutungen_Diagnostik_Therapie_PPH_2016-04.pdf)
986 [063I_S2k_Peripartale_Blutungen_Diagnostik_Therapie_PPH_2016-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-063I_S2k_Peripartale_Blutungen_Diagnostik_Therapie_PPH_2016-04.pdf) (last accessed on
987 21 August 2019).
- 988 30. Hiippala ST: Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood*
989 *Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(8): 743–6.
- 990 31. Mace H, Lightfoot N, McCluskey S, et al.: Validity of Thromboelastometry for Rapid
991 Assessment of Fibrinogen Levels in Heparinized Samples During Cardiac Surgery: A
992 Retrospective, Single-center, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30(1):
993 90–5.
- 994 32. Agarwal S, Johnson RI, Shaw M: A comparison of fibrinogen measurement using
995 TEG(®) functional fibrinogen and Clauss in cardiac surgery patients. *Int J Lab Hematol* 2015;
996 37(4): 459–65.
- 997 33. Fabbro M, Gutsche JT, Miano TA, Augoustides JG, Patel PA: Comparison of
998 Thrombelastography-Derived Fibrinogen Values at Rewarming and Following
999 Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg* 2016; 123(3): 570–7.
- 1000 34. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al.: Guideline for the diagnosis and
1001 management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre
1002 Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in
1003 Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(3): 304–26.

- 1004 35. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe
1005 perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First
1006 update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
- 1007 36. Hellstern P, Halbmayr WM, Köhler M, Seitz R, Müller-Berghaus G: Prothrombin
1008 complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary.
1009 *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1): S3-6.
- 1010 37. Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G: Thromboembolic
1011 complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates.
1012 *Thromb Haemost* 1998; 80(3): 399–402.
- 1013 38. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, et al.: Influence of prothrombin complex
1014 concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(10):
1015 1105–10.
- 1016 39. Grundman C, Plesker R, Kusch M, et al.: Prothrombin overload causes
1017 thromboembolic complications in prothrombin complex concentrates: in vitro and in vivo
1018 evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94(6): 1338–9.
- 1019 40. Lavenne-Pardonge E, Itegwā MA, Kalaai M, et al.: Emergency reversal of oral
1020 anticoagulation through PPSB-SD: the fastest procedure in Belgium. *Acta Anaesthesiol Belg*
1021 2006; 57(2): 121–5.
- 1022 41. Römisch J, Bonik K, Müller HG: Comparative in vitro investigation of prothrombin
1023 complex concentrates. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24(2): 175–81.
- 1024 42. Scherer RU, Giebler RM: Perioperative Gerinnungsstörungen. *Anesthesiol Intensivmed*
1025 *Notfallmed Schmerzther* 2004; 39(7): 415-43; quiz 444-6.
- 1026 43. Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*
1027 2011; 365(2): 147–56.
- 1028 44. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al.: Evidence-based management of
1029 anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:
1030 American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*
1031 2012; 141(2 Suppl): e152S-e184S.
- 1032 45. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO: Prothrombin complex concentrate for oral
1033 anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14(5): 458–61.
- 1034 46. Evans G, Luddington R, Baglin T: Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced
1035 overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding.
1036 *Br J Haematol* 2001; 115(4): 998–1001.
- 1037 47. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S: Rapid reversal of oral anticoagulation
1038 with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42
1039 patients. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 619–24.
- 1040 48. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle C-E:
1041 Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral
1042 anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 121(1): 9–16.
- 1043 49. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al.: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex
1044 concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists
1045 (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 566–73.
- 1046 50. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al.: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin
1047 complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a
1048 randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11): 1234–43.
- 1049 51. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al.: Prothrombin Complex Concentrate for Major
1050 Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;
1051 118(5): 842–51.

- 1052 52. Piran S, Gabriel C, Schulman S: Prothrombin complex concentrate for reversal of direct
1053 factor Xa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedure: a retrospective study. *J*
1054 *Thromb Thrombolysis* 2018; 45(4): 486–95.
- 1055 53. Blauhut B: Indications for prothrombin complex concentrates in massive transfusions.
1056 *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1): S63-9.
- 1057 54. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, et al.: Safety of prothrombin complex
1058 concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis.
1059 *Thromb Haemost* 2011; 106(3): 429–38.
- 1060 55. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al.: Prothrombin complex concentrates
1061 versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis.
1062 *Thromb Haemost* 2016; 116(5): 879–90.
- 1063 56. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J: Congenital factor VII deficiency: therapy with
1064 recombinant activated factor VII -- a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12(1): 19–27.
- 1065 57. Rivard GE, Kovac I, Kunschak M, Thöne P: Clinical study of recovery and half-life of
1066 vapor-heated factor VII concentrate. *Transfusion* 1994; 34(11): 975–9.
- 1067 58. Hedner U, Erhardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion*
1068 2002; 42(1): 114–24.
- 1069 59. Jurlander B, Thim L, Klausen NK, et al.: Recombinant activated factor VII (rFVIIa):
1070 characterization, manufacturing, and clinical development. *Semin Thromb Hemost* 2001;
1071 27(4): 373–84.
- 1072 60. Martinowitz U, Michaelson M: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII
1073 (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J*
1074 *Thromb Haemost* 2005; 3(4): 640–8.
- 1075 61. Vincent J-L, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR: Recommendations
1076 on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive
1077 bleeding--a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4): R120.
- 1078 62. Abshire T, Kenet G: Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and
1079 safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost*
1080 2004; 2(6): 899–909.
- 1081 63. Arkin S, Blei F, Fettes J, et al.: Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the
1082 management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from
1083 the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with
1084 acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(3): 255–9.
- 1085 64. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, et al.: A randomized, double-blind comparison of
1086 two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and
1087 mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without
1088 inhibitors. rFVIIa Study Group. *Haemophilia* 1998; 4(6): 790–8.
- 1089 65. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM: A
1090 prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for
1091 treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):
1092 367–71.
- 1093 66. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA: Prospective,
1094 randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors
1095 undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 773–8.
- 1096 67. Villar A, Aronis S, Morfini M, et al.: Pharmacokinetics of activated recombinant
1097 coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia*
1098 2004; 10(4): 352–9.

- 1099 68. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U: A new approach to treatment of
1100 bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant
1101 activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 450–5.
- 1102 69. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G: Home treatment of
1103 haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients
1104 with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial.
1105 *Thromb Haemost* 2006; 95(4): 600–5.
- 1106 70. Baudo F, Cataldo F de: Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome.
1107 *Haematologica* 2004; 89(1): 96–100.
- 1108 71. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA: The treatment of bleeding in acquired haemophilia
1109 with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78(6): 1463–7.
- 1110 72. Heuer L, Blumenberg D: Management of bleeding in a multi-transfused patient with
1111 positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet
1112 dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis*
1113 2005; 16(4): 287–90.
- 1114 73. Poon M-C, D'Oiron R, Depka M von, et al.: Prophylactic and therapeutic recombinant
1115 factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an
1116 international survey. *J Thromb Haemost* 2004; 2(7): 1096–103.
- 1117 74. Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R: The use of recombinant factor VIIa in children
1118 with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 2003; 121(3): 477–81.
- 1119 75. Culić S: Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic
1120 thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; 120(5): 909–10.
- 1121 76. Virchis A, Hughes C, Berney S: Severe gastrointestinal haemorrhage responding to
1122 recombinant factor VIIa in a Jehovah's Witness with refractory immune thrombocytopenia.
1123 *Hematol J* 2004; 5(3): 281–2.
- 1124 77. Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, Tange MR, Fredberg U, Sneppen O: Use of
1125 recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia* 1997; 3(3):
1126 215–8.
- 1127 78. Grounds RM, Seebach C, Knothe C, et al.: Use of recombinant activated factor VII
1128 (Novoseven) in trauma and surgery: analysis of outcomes reported to an international
1129 registry. *J Intensive Care Med* 2006; 21(1): 27–39.
- 1130 79. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al.: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for
1131 bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-
1132 controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59(1): 8-15; discussion 15-8.
- 1133 80. Hollnberger H, Gruber E, Seelbach-Goebel B: Major post-partum hemorrhage and
1134 treatment with recombinant factor VIIa. *Anesth Analg* 2005; 101(6): 1886–7.
- 1135 81. Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, Moerloose P de: Prolonged
1136 treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and
1137 review of the literature. *BJOG* 2004; 111(3): 284–7.
- 1138 82. Ahonen J, Jokela R: Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum
1139 haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94(5): 592–5.
- 1140 83. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al.: Safety and efficacy of recombinant activated
1141 factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac
1142 surgery. *Circulation* 2009; 120(1): 21–7.
- 1143 84. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, et al.: Recombinant activated factor VII in treatment
1144 of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb*
1145 *Haemost* 2005; 3(9): 1935–44.

- 1146 85. Franchini M, Veneri D, Lippi G: The potential role of recombinant activated FVII in the
1147 management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow*
1148 *Transplant* 2007; 39(12): 729–35.
- 1149 86. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al.: Ability of recombinant factor VIIa to
1150 reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers.
1151 *Circulation* 2002; 106(20): 2550–4.
- 1152 87. Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M: Treatment of
1153 postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med* 2005;
1154 63(5): 184–6.
- 1155 88. Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T: Activated recombinant factor
1156 VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb*
1157 *Haemost* 2002; 87(2): 355–6.
- 1158 89. Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*
1159 2007; 356(22): 2301–11.
- 1160 90. Egbring R, Seitz R, Kröninger A: Faktor XIII-Mangelkrankungen: Klinik und Therapie.
1161 In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (eds.): *Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre*
1162 *Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin
1163 Heidelberg 1999; 299–303.
- 1164 91. Korte W: Fibrinmonomer und Faktor XIII. *Hamostaseologie* 2017; 26(S 01): 30-35.
- 1165 92. Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, et al.: Decreased factor XIII availability for thrombin
1166 and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth*
1167 *Analg* 2004; 99(5): 1564-9; table of contents.
- 1168 93. Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, et al.: Factor XIIIa and clot strength after
1169 cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12(2): 101–8.
- 1170 94. Gødje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünwald M, Mair H: Coagulation factor XIII
1171 reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac*
1172 *Cardiovasc Surg* 2006; 54(1): 26–33.
- 1173 95. Karkouti K, Heymann C von, Jespersen CM, et al.: Efficacy and safety of recombinant
1174 factor XIII on reducing blood transfusions in cardiac surgery: a randomized, placebo-
1175 controlled, multicenter clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(4): 927–39.
- 1176 96. Mishima Y, Nagao F, Ishibiki, K., Matsuda, M., Nakamura, N.: Faktor XIII in der
1177 Behandlung postoperativer therapierefraktärer Wundheilungsstörungen. *Chirurg* 1984; 55:
1178 803–8.
- 1179 97. Becker S, Burkard D, Weidt, F., Röhl, K.: Die Auswirkung von Plasmatransglutininase
1180 (FXIII) auf die Wundheilung bei komplizierten Dekubitusulzera Querschnittsgelähmter. *ZfW*
1181 2002(7): 137–40.
- 1182 98. Wozniak G, Dapper F, Alemany J: Factor XIII in ulcerative leg disease: background
1183 and preliminary clinical results. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(5): 445–50.
- 1184 99. Morschheuser T, Witt J, Danne M, Kremer P: Lokale Faktor-XIII-Applikation bei
1185 großflächigen, stark sekretierenden Hautläsionen – Ein Fallbericht. *ZfW* 2003(8): 138–9.
- 1186 100. Lorenz, R., Born, P., Classen M: Substitution von Faktor-XIII-Konzentrat bei
1187 therapieresistenter Colitis ulcerosa. *Med Klin* 1994(89): 534–7.
- 1188 101. Tacke F, Fiedler K, Depka M von, et al.: Clinical and prognostic role of plasma
1189 coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with
1190 chronic liver disease. *Liver Int* 2006; 26(2): 173–81.
- 1191 102. Bosche B, Kraus B, Molcanyi M: Spontaneous subdural hematomas particularly with a
1192 decreased coagulation factor XIII activity require follow-ups of the neuroradiological
1193 diagnostic. *Neuroradiology* 2017; 59(4): 323–4.

- 1194 103. Nugent DJ: Prophylaxis in rare coagulation disorders -- factor XIII deficiency. *Thromb*
1195 *Res* 2006; 118 Suppl 1: S23-8.
- 1196 104. EMEA (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Core SPC for
1197 plasma derived fibrin sealant products. CPMP/BPWG/153/00 2004.
- 1198 105. Radosevich M, Goubran HA, Burnouf T: Fibrin Sealant: Scientific Rationale, Production
1199 Methods, Properties, and Current Clinical Use. *Vox Sang* 1997; 72(3): 133–43.
- 1200 106. Schwab R, Willms A, Kröger A, Becker HP: Less chronic pain following mesh fixation
1201 using a fibrin sealant in TEP inguinal hernia repair. *Hernia* 2006; 10(3): 272–7.
- 1202 107. Buchta C, Hedrich HC, Macher M, Höcker P, Redl H: Biochemical characterization of
1203 autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the
1204 homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel. *Biomaterials* 2005; 26(31): 6233–41.
- 1205 108. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, et al.: Tranexamic acid, a widely used
1206 antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor
1207 antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301(1): 168–73.
- 1208 109. Austin SK, Kavakli K, Norton M, Peyvandi F, Shapiro A: Efficacy, safety and
1209 pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor
1210 X deficiency. *Haemophilia* 2016; 22(3): 419–25.
- 1211

1 8 Inhibitoren

2 8.1 Antithrombin (AT)

3 8.1.1 Herstellung

4 Humane Antithrombinkonzentrate werden aus großen Pools humanen Plasmas durch
5 Affinitäts- oder Ionenaustausch-Chromatographie und weitere Reinigungsschritte hergestellt
6 [1]. Bezüglich Anforderungen an die jeweiligen Blutspender sowie die Produktqualität wird
7 auf die nationalen und europäischen Gesetze und Richtlinien verwiesen.

8 8.1.2 Wirksame Bestandteile

9 Der wirksame Bestandteil ist menschliches AT. Als Stabilisatoren können Humanalbumin
10 oder andere Substanzen verwendet werden. Manche Präparate enthalten geringe Mengen
11 an Heparin.

12 8.1.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

13 AT gehört zur Familie der Serinproteasen-Inhibitoren (SERPINE) und wird in den Leberzellen
14 synthetisiert. Seine Synthese ist unabhängig von Vitamin K. Die Konzentration von AT im
15 menschlichen Plasma beträgt 0,15 bis 0,39 g/l, die Aktivität, bezogen auf ein
16 Standardhumanplasma, liegt zwischen 80 und 120%. Die biologische Halbwertszeit beträgt
17 1,5 bis 2,5 Tage. Neben dem frei im menschlichen Plasma zirkulierenden AT ist der
18 überwiegende Teil durch Heparan an die Gefäß-Endothelzellen gebunden.

19 AT ist der wichtigste Inhibitor von Thrombin und des aktivierten Faktor Xa (FXa). Daneben
20 hemmt es auch in geringerem Ausmaß die aktivierten Gerinnungsfaktoren IX (FIXa), XI
21 (FXIa) und XII (FXIIa) sowie in geringem Ausmaß den aktivierten Faktor VII (FVIIa). Die
22 aktivierten Gerinnungsfaktoren (Proteasen) werden durch AT unter Bildung irreversibler
23 Komplexe, bestehend aus AT und der jeweiligen Protease, gehemmt. Unter physiologischen
24 Bedingungen ist die Affinität von Thrombin zu seinem Substrat, Fibrinogen, höher als zum
25 AT. Die Inaktivierung der aktivierten Gerinnungsfaktoren, Thrombin und FXa, durch AT ist
26 ein zeitanhängiger Prozess, der in Anwesenheit von Heparin und Heparan exponentiell
27 beschleunigt wird. Heparin und Heparan wirken hierbei als biologische Katalysatoren. Nach
28 Bildung des irreversiblen AT-Proteasen-Komplexes dissoziiert Heparin vom Komplex und
29 steht zur Reaktion mit weiteren AT-Molekülen zur Verfügung.

30 Neben seiner inhibitorischen Aktivität in der Gerinnung besitzt AT auch
31 entzündungshemmende Eigenschaften.

32 Durch Bindung von AT an heparinähnliche Glykosaminoglykane auf den Endothelzellen
33 wird die Freisetzung von Prostacyclin aus Endothelzellen gefördert. Diese
34 Prostacyclinausschüttung setzt die Sekretion von Zytokinen aus aktivierten Monozyten bzw.
35 die Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus Granulozyten herab und hemmt die
36 Plättchenadhäsion und -aggregation.

37 Der angeborene AT-Mangel ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die zu
38 einer verminderten AT-Aktivität bei erniedrigter oder normaler AT-Protein-Konzentration
39 führt. Die Prävalenz der Erkrankung wird unterschiedlich angegeben mit 1:5.000 bis
40 1:40.000.

41 Erworbener Mangel an AT kann infolge verminderter Synthese, vermehrten Verbrauchs
42 oder durch Verlust entstehen. Eine verminderte Synthese von AT ist durch einen akuten oder
43 chronischen Leberparenchymschaden bedingt. Dabei ist jedoch die Synthese von
44 Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren meist in gleicher Weise erniedrigt. Ein akutes
45 Leberversagen hingegen führt zu einer drastisch verminderten Synthese. Zusätzlich besteht
46 dann oft auch ein gesteigerter Verbrauch. Die Diagnose einer disseminierten intravasalen
47 Gerinnung (DIC) ist bei schwerem Leberversagen schwierig, weil sowohl die Konzentration
48 der Gerinnungsfaktoren und ihrer Inhibitoren als auch der Fibrinolyseprodukte [2–4] erniedrigt
49 sein kann.

50 Ein gesteigerter Verbrauch von AT tritt vor allem bei einer DIC auf [5, 6]. Eine DIC ist
51 keine primäre Störung des Gerinnungssystems, sondern Folge bestimmter
52 Krankheitszustände, wie z. B. Sepsis, geburtshilflicher Komplikationen [7] und maligner
53 Erkrankungen. Die Diagnose einer DIC wird unter Berücksichtigung des auslösenden
54 Krankheitszustandes, des klinischen Bildes und eindeutiger pathologischer
55 hämostaseologischer Befunde, wie z. B. Thrombozytensturz, verlängerte aPTT und
56 Prothrombinzeit, erhöhte Konzentrationen der D-Dimere bzw. der Fibrinmonomere, AT-
57 Aktivitätsverlust, gestellt.

58 Eine intravasale Aktivierung der Hämostase kann einerseits zu
59 Organperfusionstörungen, andererseits durch den Verlust von Gerinnungsfaktoren und
60 Thrombozyten, gefolgt von einer reaktiven Hyperfibrinolyse, zu Blutungen führen. Unter der
61 Vorstellung, dass AT die aktivierten, im Gefäßsystem zirkulierenden Gerinnungsfaktoren
62 inhibiert, wurden AT-Konzentrate in Einzelfällen [5, 7, 8] und in klinischen Studien [9]
63 eingesetzt mit dem Ziel, die DIC zu unterbrechen und ein Multiorganversagen zu verhindern.
64 In diesen Studien konnten zwar die Dauer der DIC signifikant gesenkt und die
65 Organfunktionen verbessert werden, die Mortalität in den AT-Gruppen war jedoch nicht
66 signifikant reduziert. In prospektiven, kontrollierten klinischen Studien wurde bisher kein
67 Nachweis erbracht, dass die Gabe von AT die Letalität einer DIC zu senken vermag.
68 Lediglich in einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein positiver Effekt [3].

69 Ein erhöhter Verlust von AT liegt beim nephrotischen Proteinverlustsyndrom vor. Auch bei
70 Aszites kann ein beträchtlicher Teil des AT aus der Zirkulation in die Aszitesflüssigkeit
71 verschoben werden.

72 8.1.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

73 AT-Konzentrate können, produktspezifisch unterschiedlich, im Kühlschrank bei
74 Temperaturen zwischen + 2° C und + 8° C oder bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Da
75 die Stabilität des lyophilisierten Produktes der verschiedenen Hersteller unterschiedlich ist,
76 sind die Packungsbeilagen zu beachten. Die gebrauchsfertige Lösung ist umgehend zu
77 verwenden, sofern vom Hersteller keine Stabilitätsdaten für längere Zeiträume vorliegen.

78 Geläufige Packungsgrößen sind 500, 1.000 IE.

79 8.1.5 Anwendung, Dosierung*

80 8.1.5.1 Indikationen*

81 8.1.5.1.1 Angeborener Mangel an AT

82 Patienten mit angeborenem AT-Mangel können in der Regel effektiv mit oralen
83 Antikoagulanzen behandelt werden. Treten venöse Thromboembolien (VTE) auf, ist nach
84 der Akutbehandlung mit AT und Heparin eine langfristige Behandlung mit oralen
85 Antikoagulanzen erforderlich.

86 Die nachfolgenden Anwendungen von AT bei Patienten mit angeborenem AT-Mangel in
87 besonderen klinischen Situationen basieren auf klinischen Erfahrungen [10], kontrollierte
88 prospektive Studien fehlen:

89

Zur Optimierung einer Heparintherapie, z. B. bei extrakorporaler Zirkulation, oder zur Thromboseprophylaxe kann die Antithrombinsubstitution erfolgen.	2 C+
Die Antithrombinsubstitution zur Vermeidung von Thromboembolien kann in Situationen erfolgen, die mit erhöhtem venösen Thromboembolie-Risiko einhergehen (z. B. Hüftgelenksarthroplastik).	2 C+

* vgl. Abschnitt 0.4

Bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Antithrombinmangel kann die Antithrombinsubstitution zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen erfolgen.	2 C+
--	------

90

91 Ein besonderes Problem stellt die Schwangerschaft bei angeborenem AT-Mangel dar:

Zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen ist hier die Prophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin indiziert. Bei Thrombophilie bzw. definierten Risikosituationen mit erhöhtem Thromboserisiko (Protein-C- und Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Kombination mit weiteren genetischen Thrombophiliedefekten, peri- und postpartal, Rezidivthrombosen) kann eine zusätzliche Substitution von Antithrombin angezeigt sein.	2 C+
---	------

92

93 Der hereditäre AT-Mangel ist eine Rarität, daher werden zu diesen Patienten keine
94 Empfehlungen in den international beachteten Leitlinien (ACCP, ACOG) gegeben. In
95 Konsensdokumenten wird eine Substitution, insbesondere bei therapeutischer
96 Heparinisierung, empfohlen [11].

97 Wird die Indikation zur Substitution mit AT gestellt, so sollte eine AT-Aktivität im Plasma
98 > 70% aufrechterhalten werden.

99 Die erforderliche AT-Dosis lässt sich wie folgt abschätzen:

100

Eine Einheit AT/kg Körpergewicht hebt die Antithrombinaktivität um 1 bis 2% an.

101

102 Bei gleichzeitig mit der AT-Substitution durchgeführter Heparintherapie ist die Verkürzung
103 der Halbwertszeit von 1,5 bis 2,5 Tagen auf weniger als 24 Stunden zu berücksichtigen.
104 Insbesondere kann die Substitution von AT eine laufende Heparintherapie dermaßen
105 verstärken, dass eine überschießende Antikoagulation mit Blutungsgefährdung entsteht.

106 8.1.5.1.2 Erworbener Mangel an Antithrombin

107 Die Voraussetzung für eine sinnvolle und wirkungsvolle Therapie mit AT ist in jedem Falle
108 eine klinische und laborchemische Analyse der Hämostase.

109 8.1.5.1.2.1 Verminderte Synthese

110 Tritt bei Patienten mit akutem oder chronischem Leberparenchymschaden eine Blutung auf,
111 die auf einen Mangel an Faktoren II, VII, IX und X zurückgeführt wird, so ist die Gabe von
112 PPSB-Konzentraten indiziert (s. Abschnitt 7.2). In Einzelfällen kann hier die gleichzeitige
113 Verabreichung von AT angezeigt sein.

114 Antithrombin bei Sepsis

115 Zum Einsatz von AT bei septischen Krankheitsbildern liegen keine validen Studiendaten vor.
116 Demzufolge können keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

117 8.1.5.1.2.2 Gesteigerter Verbrauch von Antithrombin

118 8.1.5.1.2.2.1 Antithrombin bei DIC

119 Es gibt nur einige kleinere klinische Studien zum Einsatz von AT bei DIC unterschiedlicher
120 Genese [5, 12, 13]. Aufgrund der Daten erscheint bei einem entsprechendem klinischen Bild
121 (zur DIC prädisponierende Grundkrankheit, begleitende Organdysfunktionen und typische
122 Veränderungen der Laborparameter) eine Substitution von AT mit Zielwerten > 70% als
123 gerechtfertigt. Dies wird unterstützt durch die Subgruppenanalyse der AT-Sepsis-Studie [3].
124 Dies gilt besonders, wenn aufgrund klinisch relevanter Blutungen die Gabe von

125 Gerinnungsfaktoren erforderlich ist. Eine Substitution von AT allein aufgrund von niedriger
126 AT-Aktivität und ohne entsprechende klinische Symptomatik ist nicht gerechtfertigt.

127

Bei thrombembolischen Ereignissen im Rahmen einer DIC und damit einhergehendem Antithrombin-Mangel könnte die Substitution mit Antithrombin erfolgen.	2 C
Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Vgl. Abschnitt 0.4.	

128

129 8.1.5.1.2.2.2 Antithrombin bei Asparaginase-Therapie

130 Bei Asparaginase-Therapie ist die Synthese aller Asparaginsäure haltigen Proteine gestört.
131 Gerinnungsspezifisch ist mit einer Verminderung besonders der AT-Spiegel, aber auch der
132 Fibrinogenspiegel zu rechnen. Klinisch kann es bei den betroffenen Patienten zu venösen
133 Thromboembolien bei dominierendem AT-Mangel und/oder zu Blutungen bei dominierendem
134 Fibrinogenmangel) kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen ist eine Substitution der
135 jeweils fehlenden Gerinnungskomponenten sinnvoll [14].

136

137 8.1.5.1.2.3 Keine Gabe von Antithrombin

138 Die Gabe von AT ist nicht indiziert bei:

- 139 ♦ Leberzellschädigung bzw. Verminderung des Leberparenchyms, wenn ein
140 ausgeglichenes Hämostasepotential auf niedrigem Niveau ohne Anzeichen einer DIC
141 vorliegt und kein Blutungsrisiko besteht,
- 142 ♦ erhöhtem Verlust von AT bei nephrotischem Syndrom und Aszites, da intravasal
143 zugeführtes AT renal schnell wieder ausgeschieden wird bzw. in den Aszites abwandert
144 und damit seine Funktion nicht erfüllen kann,
- 145 ♦ Hämodilution, da Inhibitoren und Prokoagulatoren in gleicher Weise durch Verdünnung
146 erniedrigt worden sind.

147 8.1.5.2 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- 148 ♦ Heparinhaltige AT-Konzentrate bei Patienten mit bekannter heparininduzierter
149 Thrombozytopenie Typ II,
- 150 ♦ Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf Bestandteile des Präparates.

151

Hinweis:

Eine Substitutionstherapie mit Antithrombin kann eine laufende Heparintherapie so verstärken, dass eine Blutungsgefahr durch überschießende Heparinwirkung entsteht.

152

153 8.1.6 Unerwünschte Wirkungen

154 s. Kap. 11

155 8.2 Protein-C-Konzentrat

156 8.2.1 Herstellung

157 Zusammen mit den übrigen Faktoren des Prothrombinkomplexes wird Protein C aus
158 kryopräzipitatarmen Plasmapools an Ionenaustauscher gebunden. Protein C wird dann aus

159 dem Eluat durch Immunaффinitäts-Chromatographie mit murinen monoklonalen Antikörpern
160 sowie weiteren chromatographischen Schritten in hochreiner Form isoliert.

161 Während des Herstellungsprozesses wird das Produkt mittels zweier verschiedener
162 Methoden, Behandlung mit Polysorbat 80 und Dampf, virusinaktiviert. Gegen Parvovirus B19
163 ist das Verfahren zur Abtrennung bzw. Inaktivierung von Viren jedoch nur bedingt wirksam.

164 8.2.2 Wirksame Bestandteile

165 Das Präparat enthält nicht aktiviertes Protein C sowie Humanalbumin zur Stabilisierung.

166 8.2.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

167 Das inhibitorisch wirksame Protein C ist der Präkursor einer Serinprotease, des aktivierten
168 Protein C (aPC), und gehört zu den Vitamin-K-abhängigen, in den Hepatozyten
169 synthetisierten Glykoproteinen [15].

170 Nach Bindung von Thrombin an den endothelständigen Thrombomodulin-Rezeptor und
171 Bildung eines Thrombin-Thrombomodulin-Komplexes wird Protein C in aPC überführt.
172 Zusammen mit Protein S katalysiert aPC die Proteolyse der aktivierten Gerinnungsfaktoren V
173 (FVa) und VIII (FVIIIa). Es schaltet dadurch die nachfolgende Aktivierung des FX sowie des
174 Prothrombins, über die sog. Prothrombinase, ab. Hierdurch werden die Faktor-X-Aktivierung
175 und die Thrombinbildung unterbrochen. Die Wechselwirkung von Thrombin mit
176 Thrombomodulin setzt also einen antikoagulatorischen Mechanismus in Gang. Mit
177 abnehmender Thrombinkonzentration wird auch der thrombinaktivierbare Fibrinolyse-
178 Inhibitor (TAFI) nicht mehr aktiviert, so dass „tissue“-Plasminogenaktivator (tPA) und Plasmin
179 am Fibringerinnsel andocken können. Darüber hinaus inaktiviert aPC auch den
180 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI 1) und wirkt durch tPA-Freisetzung profibrinolytisch.

181 Angeborene Protein-C-Mangelzustände können homozygot oder heterozygot vererbt sein.
182 Die Inzidenz des schweren homozygoten oder doppelt heterozygoten Protein-C-Mangels
183 wird mit 1:500.000 bis 1:750.000 angegeben. Ein heterozygoter Protein-C-Mangel soll in der
184 Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:200 bis 1:300 vorkommen. Die Diagnose ist wegen
185 des Vorkommens erworbener Protein-C-Mangelzustände (s.u.) und der Breite des
186 Normalbereiches oft schwierig. Bei homozygotem Protein-C-Mangel kann es schon
187 unmittelbar nach der Geburt zu schwersten thrombotischen Entgleisungen, z. B. Purpura
188 fulminans oder Thrombose arterieller Gefäße (zerebrovaskulär, Netzhaut), kommen.
189 Patienten mit Protein-C-Mangel haben ein hohes Risiko für rezidivierende arterielle und
190 venöse Thrombosen [16, 17]. Bei Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen aus der
191 Gruppe der Cumarine können bei diesen Patienten Hautnekrosen infolge lokaler
192 thrombosierender Prozesse der Hautgefäße auftreten. Solche Hautnekrosen werden durch
193 eine passager überschießende Gerinnung (Hyperkoagulabilität) hervorgerufen, die ihrerseits
194 durch die längeren Halbwertszeiten gerinnungsfördernder Faktoren, gegenüber der sehr
195 kurzen Halbwertszeit von Protein C, bedingt ist. D. h. unter oralen Antikoagulanzen vom
196 Vitamin-K-Typ wird Protein C rascher gehemmt als die Faktoren II, VII, IX und X, so dass
197 eine Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichtes eintritt (s. Kap. 6, 6.3.1).

198 Erworbene Mangelzustände von Protein C können durch vermehrten Verbrauch,
199 eingeschränkte Synthese oder eine Kombination beider Mechanismen entstehen.

200 Vermehrter Verbrauch findet sich bei DIC, erworbener Purpura fulminans auf dem Boden
201 einer bakteriellen Sepsis (z. B. Meningokokkensepsis) oder Varizelleninfektion, bei schwerer
202 Präeklampsie sowie bei Patienten in der akuten Phase eines HELLP-Syndrom, bei
203 systemischem Lupus Erythematoses (SLE), Colitis ulcerosa und IgG-Paraproteinämie.

204 Eine verminderte Synthese wird bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, die mit
205 hepatozellulären Proteinbiosynthesestörungen einhergehen, unter Therapie mit oralen
206 Antikoagulanzen vom Vitamin-K-Typ (VKA), bei Vitamin-K-Mangel sowie unter einer
207 Behandlung mit Asparaginase und Fluorouracil beobachtet. Auch bei gesunden
208 Neugeborenen kann ein Protein C-Mangel infolge reduzierter Synthese bestehen.

209 Die Kombination von vermehrtem Verbrauch und verminderter Synthese findet man in der
210 postoperativen Phase nach Lebertransplantation, bei chronischer Hämodialyse und
211 Krankheitsbildern, die mit einer Verlust- und Verbrauchskoagulopathie einhergehen.

212 Die Halbwertszeit von Protein C beträgt 4,5 bis 16 Stunden. Bei gesteigertem Verbrauch
213 ist die Halbwertszeit deutlich verkürzt.

214 8.2.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

215 Protein-C-Konzentrat muss bei + 2° C bis + 8° C gelagert, darf jedoch nicht eingefroren
216 werden. Lichtschutz ist erforderlich. Die gebrauchsfertige Lösung muss unverzüglich
217 verwendet werden. Protein-C-Konzentrat ist im aufgelösten Zustand unter den Bedingungen
218 einer kontinuierlichen Infusion bei + 30° C über 32 h stabil und kann mit 0,9% NaCl, 5%
219 Glukose oder Ringer-Laktat verdünnt werden.

220 Packungsgrößen mit 500 und 1.000 IE pro Abfüllung sind erhältlich.

221 8.2.5 Indikationen, Anwendung, Dosierung*

222 8.2.5.1 Indikationen

223 Protein-C-Konzentrat ist derzeit zugelassen zur Behandlung der Purpura fulminans und bei
224 cumarininduzierten Hautnekrosen bei Patienten mit schwerem kongenitalen Protein-C-
225 Mangel [18, 19].

226 Zur Kurzzeitprophylaxe ist Protein-C-Konzentrat indiziert bei Patienten mit schwerem,
227 kongenitalen Protein-C-Mangel, wenn eine oder mehrere folgender Bedingungen zutreffen:

228

Bei angeborenem schweren Protein-C-Mangel sollte die Substitution von Protein-C-Konzentrat erfolgen: <ul style="list-style-type: none">◆ vor Operationen oder invasiven Eingriffen,◆ zu Beginn einer Cumarintherapie,◆ wenn eine Antikoagulationstherapie allein nicht ausreicht,◆ wenn eine Antikoagulationstherapie nicht möglich ist.	1C
---	----

229

230 8.2.5.1 Dosierung

231 Zu Beginn der Therapie soll eine Aktivität von 100% Protein C angestrebt und für die Dauer
232 der Behandlung Werte über 25% beibehalten werden.

233 Zur Bestimmung von Recovery und Halbwertszeit wird vom Hersteller eine Initialdosis von
234 60 bis 80 IE/kg KG empfohlen.

235 Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Protein-C-Aktivitätsbestimmung ab
236 (Monitoring). Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses muss die Aktivität vor Beginn
237 der Substitution, dann bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2 x täglich
238 unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Ggf. muss das Messintervall
239 verkürzt werden, da bei akuten thrombotischen Ereignissen wie Purpura fulminans, akuter
240 Thrombose und cumarininduzierter Hautnekrose die Halbwertszeit des Protein C deutlich
241 verkürzt sein kann. Deswegen sollte zu Beginn einer Therapie mit Protein-C-Konzentrat die
242 Protein-C-Aktivität wiederholt gemessen und die weitere Dosierung entsprechend angepasst
243 werden.

* vgl. Abschnitt 0.4

244 Nach erfolgter Therapie sind die Patienten, wenn möglich, auf eine langfristige Prophylaxe
245 mit oralen Antikoagulanzen umzustellen. Die Substitutionstherapie mit Protein-C-Konzentrat
246 ist so lange weiterzuführen, bis eine stabile Antikoagulation erreicht ist.

247 8.2.5.3 Art der Anwendung

248 Protein-C-Konzentrat wird nach Auflösen in sterilem Wasser für Injektionszwecke als
249 intravenöse Injektion verwendet. Das Produkt ist unmittelbar nach der Rekonstitution zu
250 verbrauchen. Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen!

251 Protein-C-Konzentrat wird mit einer Injektionsgeschwindigkeit von max. 2 ml/min
252 verabreicht. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 10 kg sollte die
253 Injektionsgeschwindigkeit nicht mehr als 0,2 ml/kg/min betragen.

254 8.2.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

255 Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe des Präparates, gegen Mausproteine
256 oder Heparin.

257 8.2.7 Unerwünschte Wirkungen

258 s. Kap. 11

259 8.3 C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat

260 8.3.1 Herstellung

261 Das C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Konzentrat wird aus kryopräzipitatem Plasma durch
262 Adsorption und Ionenaustausch-Chromatographie gewonnen. Das Präparat liegt in
263 lyophilisierter Form vor. In Deutschland sind zwei C1-INH-Konzentrate aus Plasma und ein
264 rekombinantes Konzentrat zugelassen.

265 8.3.1.1 Qualitätskriterien

266 Zur Elimination und Inaktivierung von Viren werden in Deutschland zugelassene C1-INH-
267 Konzentrate neben mehreren Reinigungsschritten auch einem Pasteurisierungsschritt
268 unterzogen.

269 8.3.2 Wirksame Bestandteile

270 Der wirksame Bestandteil des Präparates ist menschlicher C1-Esterase-Inhibitor, der aus
271 Plasma oder in rekombinant hergestellt wird.

272 8.3.3 Physiologische Funktion

273 C1-INH ist ein Akutphasenprotein. Die Konzentration in normalem menschlichem Plasma
274 beträgt 240 bis 270 mg/l. Definitionsgemäß entspricht die Aktivität in 1 ml frischem
275 Citratplasma einer Einheit (1 E). Bei Infektionen kann der Spiegel bis auf das Zweifache
276 ansteigen.

277 Außer im Plasma ist C1-INH auch in der Plazenta, in Leberzellen, in Monozyten und in
278 Thrombozyten nachweisbar.

279 Der therapeutische Effekt von C1-INH-Konzentrat entsteht durch Substitution der
280 fehlenden Inhibitoraktivität und führt somit zur Blockade der angestoßenen Kaskaden.

281 C1-INH hemmt den klassischen Weg der Aktivierung des Komplementsystems durch
282 Inaktivierung der enzymatisch aktiven Komponenten C1s und C1r, wobei die Enzyme einen
283 molekularen 1:1-Komplex mit dem Inhibitor bilden. Eine weitere biologische Funktion des C1-
284 INH ist die Blockade der Kontaktaktivierung durch Hemmung des aktivierten
285 Gerinnungsfaktors XII (FXIIa) und seiner Kofaktoren. Neben Alpha-2-Makroglobulin ist C1-
286 INH damit der wichtigste körpereigene Hemmstoff von Kallikrein im Plasma.

287 Pharmakologische Daten bei Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) zeigten eine
288 Streubreite der Halbwertszeit von 1,1 bis 12,4 Tagen. Die mittlere In-vivo-Recovery-Rate
289 betrug bei diesen Patienten 82%. Nach Applikation des Präparates erreichte die messbare
290 C1-INH-Aktivität nach ca. einer Stunde das Maximum. Bei Gabe von 1 E/kg KG steigt die
291 Aktivität, abhängig von der individuellen klinischen Situation, um 1 bis 3% an. Die
292 Halbwertszeit eines dampfbehandelten, in Deutschland nicht zugelassenen C1-INH-
293 Konzentrates betrug in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie
294 funktionell gemessen 38 Stunden [20].

295 8.3.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

296 Das Präparat ist bei +2° C– +25° C aufzubewahren; die Verwendbarkeitsdauer beträgt 30
297 Monate. Das gelöste Präparat ist sofort zu verbrauchen.

298

299 8.3.5 Indikationen, Anwendung, Dosierung*

300 8.4.5.1 Indikationen

301 8.4.5.1.1 Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

302 Beim angeborenem, autosomal dominant vererbtem Mangel an C1-INH kann es zu länger
303 andauernden Schwellungen vor allem im Magen-Darm-Trakt, im Kopf-Hals-Bereich oder am
304 gesamten Integument, besonders auch an Händen und Füßen kommen. Auch Genitalödeme
305 einschließlich Paraphimose treten auf. Glottisödeme können durch Verlegung der Atemwege
306 akute, lebensbedrohliche Erstickungsanfälle auslösen [21].

307 Laboranalytisch findet sich bei Patienten mit HAE Typ I eine Verminderung von C1-INH-
308 Aktivität und -Antigen, bei Patienten mit Typ II HAE eine Verminderung der C1-INH-Aktivität
309 bei normalem oder erhöhtem Antigen (funktioneller Defekt).

310 Ein deutlicher Anstieg der Bradykininkonzentration im Plasma während akuter Attacken
311 lässt sich sowohl bei Patienten mit HAE als auch bei Patienten mit erworbenem Angioödem
312 (acquired angioedema, AAE) beobachten. Unter Infusion von C1-Esterase-Inhibitor konnte
313 ein baldiges Absinken der erhöhten Bradykininkonzentration festgestellt werden [22].

314 In zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit
315 eines C1-INH-Konzentrates zur Behandlung des HAE Typ I und II nachgewiesen werden [20,
316 23]. Die prophylaktische Gabe eines dampfbehandelten C1-INH-Konzentrates führte zu
317 einem statistisch signifikant niedrigeren täglichen Symptom-Score. Während akuter HAE-
318 Attacken war das Intervall bis zur Besserung der Symptome in der mit C1-INH-Konzentrat
319 behandelten Patientengruppe signifikant kürzer als in der Placebogruppe (55 vs. 563
320 Minuten) [23, 24]. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie bestätigt [20].

321 C1-INH-Konzentrat kann bei akuten Schüben von Angioödem, aber auch zur
322 Prophylaxe vor Operationen eingesetzt werden [25–29].

Zur interventionellen Behandlung des erblichen Angioödems (HAE Typ I und II), zur Therapie des akuten Schubs oder zur Prophylaxe vor Operationen soll die Gabe von C1-INH-Konzentrat erfolgen.	1 C+
--	------

323

324 Zur Dauerprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat liegen bisher nur wenige Daten vor [23]. Die
325 Frage, wie eine Dauerprophylaxe oder Bedarfstherapie mit C1-INH-Konzentrat zu bewerten
326 sind, ist z. Zt. Gegenstand klinischer Untersuchungen.

* vgl. Abschnitt 0.4

327 8.4.5.1.2 Erworbenes Angioödem

328 Erworbene Mangelzustände an C1-Esterase-Inhibitor (acquired angioedema, AAE) sind
329 selten. Sie kommen bei lymphoproliferativen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder
330 malignen Tumoren und im Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter Medikamenten,
331 wie z. B. ACE-Hemmern vor (AAE Typ I), vereinzelt jedoch auch ohne eine solche
332 Grunderkrankung (AAE Typ II mit Autoantikörpern gegen C1-INH) vor und treten meist erst
333 nach dem 40. Lebensjahr auf [30].

334 Die klinischen Symptome des AAE sind mit denen des HAE vergleichbar. Schweregrad
335 und die Häufigkeit der Attacken variieren meist mehr als beim angeborenen Mangel.
336 Therapeutisch sollte, falls bekannt, zunächst die Grunderkrankung behandelt werden.

337 Patienten mit erworbenem Angioödem und mit schweren oder lebensbedrohlichen
338 Attacken oder vor operativen Eingriffen sind erfolgreich mit C1-INH-Konzentrat analog zur
339 Therapie bei Patienten mit HAE behandelt worden [30–34]. Bei Patienten, bei denen
340 Antikörper gegen den C1-INH nachweisbar sind (meist AAE Typ II), kann die Wirkung durch
341 eine rasche Inaktivierung des zugeführten C1-INH abgeschwächt sein oder völlig fehlen [31–
342 35]. Unter einer Dauertherapie mit C1-INH-Konzentrat bei erworbenem Mangel kann daher
343 die zunächst gebesserte klinische Symptomatik unter Umständen im Verlauf wieder
344 zunehmen [32].

345 Neben den C1 Inhibitor Konzentraten steht ein Peptid zur subkutanen Anwendung ein
346 therapeutischer Antikörper zur Verfügung [32].

347

Zur Behandlung des erworbenen Angioödems Typ I und II kann die Gabe von C1-
Inhibitor erfolgen.

2 C+

Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese
Indikation im Off-Label-Use erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).

348

349 8.4.5.2 Dosierung

350 8.4.5.2.1 Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

351 Therapie des akuten Schubes und zur Prophylaxe vor Operationen (zugelassene Indikation):

352 Die Einzeldosis des C1-INH-Konzentrates beträgt 15 bis 30 E/kg KG. Dies entspricht bei
353 Kindern meist 500 bis 1.000 E und bei Erwachsenen 1.000 bis 2.000 E des C1-INH-
354 Konzentrates (s. Fachinformation).

355 Bei lebensbedrohlichen Schwellungen wie Larynxödemen sollte initial die höhere Dosis
356 verabreicht werden. Falls sich der Zustand des Patienten nicht innerhalb weniger Stunden
357 bessert oder die Wirkung nicht anhält, sollten weitere 500 bis 1.000 E verabreicht werden.
358 Während des akuten Schubes kann der Bedarf an C1-INH durch einen erhöhten Verbrauch
359 gesteigert sein.

360 Dosierung:

361 ♦ Kontinuierliche prophylaktische Gabe vor und während Operationen:
362 Untersuchungen bei Erwachsenen mit HAE während operativer Eingriffe mit
363 kontinuierlicher Substitution von C1-INH-Konzentrat zeigten, dass nach Bolusgabe von
364 1.000 E mit nachfolgender Infusion von 0,5 bis 1 E/kg KG/Stunde die C1-INH-Aktivität im
365 Normbereich gehalten werden konnte und es zu keinen HAE-typischen Symptomen kam.
366 Vorteile sind gleichbleibendere C1-INH-Aktivitätsspiegel und ein geringerer
367 Konzentratverbrauch [36].

368 ♦ Dauerprophylaxe:
369 Die Gabe von 25 E/kg KG C1-INH-Konzentrat jeden 3. Tag führte zu einem statistisch
370 signifikanten niedrigeren Symptom-Score im Vergleich zur Placebogruppe [23]. Vorläufige

371 Daten zeigen, dass mit einer Dosis von 500 bis 1.000 E C1-INH-Konzentrat 2 bis 3mal pro
372 Woche eine Attackenfreiheit oder deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit erreicht
373 werden kann [36, 37].

374 8.4.5.2.2 Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)

375 Zum Einsatz von C1-INH-Konzentrat beim erworbenen Angioödem liegen nur wenige Daten
376 vor. Eine Therapie mit C1-INH-Konzentrat kann bei akuten oder lebensbedrohlichen
377 Angioödemem oder als Prophylaxe vor operativen Eingriffen in einer Dosierung wie beim
378 angeborenen Mangel versucht werden.

379 Wichtiger Hinweis:

380 Bei Vorliegen von Autoantikörpern gegen C1-INH (meist AAE Typ II) kann die therapeutische
381 Wirkung des C1-INH-Konzentrates abgeschwächt sein oder völlig fehlen. In einem Teil der
382 Fälle wurde mit sehr hohen Dosen des C1-INH-Konzentrates noch eine therapeutische
383 Wirkung erzielt, bei einigen Fällen war der Einsatz des C1-INH-Konzentrates jedoch ohne
384 therapeutische Wirkung [25, 30, 31, 33, 34].

385 8.4.5.3 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

386 Kontraindikationen sind bisher nicht bekannt.

387 8.4.6 Unerwünschte Wirkungen

388 s. Kap. 11

389 8.5 Dokumentation

390 Für C1-Inaktivator-, AT-, Protein-C-Konzentrate besteht patienten- und produktbezogene
391 Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz*.

392 8.6 Literatur

393

394 1. Commission of the European Communities: Core SPC Antithrombin III 1992(163-167).

395 2. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al.: Antithrombin III in patients with severe sepsis. A
396 randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all
397 randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis.
398 Intensive Care Med 1998; 24(7): 663–72.

399 3. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al.: Treatment effects of high-dose antithrombin
400 without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated
401 intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2006; 4(1): 90–7.

402 4. Kreuz Wea: Therapy of Acquired Antithrombin III Deficiency in Childhood. Biol Clin
403 Haematol 1987(9, Suppl. 1): 105–11.

* Die Einordnung von rekombinant hergestelltem aktivierten Protein C als chargendokumentationspflichtiges Plasmaprotein zur Behandlung von Hämostasestörungen gemäß § 14 TFG ist umstritten, da es für die Indikation Sepsis und nicht für die Indikation Behandlung von Hämostasestörungen zugelassen ist. Im Zweifelsfall wird dem anwendenden Arzt eine Chargendokumentation empfohlen, insbesondere wenn die Anwendung des Präparates zur Behandlung von Hämostasestörungen im Off-Label-Use erfolgt.

- 404 5. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Antithrombin III
405 supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997; 8(5):
406 328–34.
- 407 6. Rosenberg RD, Damus PS: The purification and mechanism of action of human
408 antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* 1973; 248(18): 6490–505.
- 409 7. Warren BL, Eid A, Singer P, et al.: Caring for the critically ill patient. High-dose
410 antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(15): 1869–
411 78.
- 412 8. Redens TB, Leach WJ, Bogdanoff DA, Emerson TE: Synergistic protection from lung
413 damage by combining antithrombin-III and alpha 1-proteinase inhibitor in the *E. coli*
414 endotoxemic sheep pulmonary dysfunction model. *Circ Shock* 1988; 26(1): 15–26.
- 415 9. Baudo F, Caimi TM, Cataldo F de, et al.: Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in
416 patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind,
417 randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998; 24(4): 336–42.
- 418 10. Bucur SZ, Levy JH, Despotis GJ, Spiess BD, Hillyer CD: Uses of antithrombin III
419 concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* 1998; 38(5): 481–98.
- 420 11. James AH, Bates SM, Bauer KA, et al.: Management of hereditary antithrombin
421 deficiency in pregnancy. *Thromb Res* 2017; 157: 41–5.
- 422 12. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J: Double-blind,
423 placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated
424 intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104(3): 882–8.
- 425 13. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Effect of antithrombin III
426 supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998;
427 10(2): 90–6.
- 428 14. Rezazadeh A, George G, Pearl N, et al.: Reducing Venous Thrombosis with
429 Antithrombin Supplementation in Patients Undergoing Treatment for ALL with Asparaginase
430 Based Regimens. *Blood* 2018; 132(Suppl 1): 1232.
- 431 15. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J*
432 *Med* 1986; 314(20): 1298–304.
- 433 16. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH: Inherited protein C deficiency and coumarin-
434 responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983; 2(8360):
435 1165–8.
- 436 17. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: Deficiency of protein C in
437 congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68(5): 1370–3.
- 438 18. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), Ausschuss für
439 Arzneimittelspezialitäten: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Ceprotrin.
440 CPMP/1382/01.
- 441 19. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jäger G, Kreuz W:
442 Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with
443 meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(6): 537–41.
- 444 20. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al.: A randomized, controlled trial to study the
445 efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*
446 1998; 38(6): 540–9.
- 447 21. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-
448 inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356(9225): 213–7.
- 449 22. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A: Plasma
450 bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351(9117): 1693–7.

- 451 23. Waytes TA, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a C1
452 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996(334): 1630–4.
- 453 24. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Federführung): S1
454 Leitlinie Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. AWMF Registernummer 061 -
455 029. [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-029l_S1_Hereditaeres-Angiooedem-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-029l_S1_Hereditaeres-Angiooedem-durch-C1-Inhibitor-Mangel_2019-01.pdf)
456 [durch-C1-Inhibitor-Mangel_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-029l_S1_Hereditaeres-Angiooedem-durch-C1-Inhibitor-Mangel_2019-01.pdf) (last accessed on 16 August 2019).
- 457 25. Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and
458 clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71(4): 206–15.
- 459 26. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al.: Hereditary and acquired
460 angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor
461 deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): S51-131.
- 462 27. Cicardi M, Agostoni A: Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1666–7.
- 463 28. Kreuz W, Fischer D., Martinez-Saguer I: C1-esterase inhibitor substitution in hereditary
464 angioedema. *Biomedical Progress* 12, 1–7. *Biomedical Progress* 1999(12): 1–7.
- 465 29. Mohr M, Pollok-Kopp B, Gtze O, Burchardi H: Die Anwendung eines C1-
466 Inhibitorkonzentrats zur operativen Kurzzeitprophylaxe bei zwei Patienten mit hereditärem
467 Angioedem. *Der Anaesthetist* 1996; 45(7): 626–30.
- 468 30. Heymann WR: Acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(4): 611–5.
- 469 31. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M: Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type
470 II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH
471 autoantibodies. *J Clin Invest* 1989; 83(6): 1794–9.
- 472 32. Bork K, Witzke G: Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in
473 patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor
474 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(3): 677–82.
- 475 33. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A: Autoimmune C1 inhibitor
476 deficiency: report of eight patients. *Am J Med* 1993; 95(2): 169–75.
- 477 35. Späth PJ WB: Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans.
478 In: Rother K, Till GO -; 335–410.
- 479 36. Martinez-Saguer I, Heller C, Kreuz W: Continuous infusion of a pasteurized C1-inhibitor
480 concentrate in patients with severe hereditary angioedema (HAE). *Eur J Ped* 1999(158,
481 Suppl. 3): 213–4.
- 482 37. Martinez-Saguer I, Heller C, Fischer D, Escuriola-Ettingshausen C, et al.: Prophylactic
483 treatment with pasteurized C1-inhibitor in hereditary angioedema (HAE) – A prospective 32
484 month follow-up. *Blood* 1999(94): 233a.
- 485

1 9 Humane Immunglobuline

2 9.1 Herstellung

3 Humane Immunglobuline (Ig) werden mittels verschiedener Verfahren (enzymatische
4 und/oder chemische sowie chromatografische Behandlungen und Filtrationsverfahren) aus
5 menschlichem Plasma hergestellt [1–8]. Spenderselektion, schonende Separationsverfahren
6 und effektive Schritte zur Inaktivierung resp. Entfernung von umhüllten und nicht umhüllten
7 Viren sind die für Qualität, Verträglichkeit und Unbedenklichkeit entscheidenden Parameter.
8 Subkutan oder intramuskulär (sc/imlg) und intravenös (ivlg) zu verabreichende Präparate
9 unterscheiden sich in Herstellung, Proteinkonzentration und Verträglichkeit; die
10 vorgeschriebene Applikationsart ist daher streng einzuhalten.

11 9.1.1 Qualitätskriterien

12 Die Herstellung erfolgt aus einem Pool von mindestens 1.000 gesunden Spendern. Das
13 Produkt darf keine Infektion übertragen und muss bei einer Proteinkonzentration von 50 bis
14 120 g/l (ivlg) bzw. 160 g/l und 165 g/l (sclg) definierte antivirale und antibakterielle Antikörper
15 in einer gegenüber dem Ausgangsmaterial um mehr als Faktor 3 (ivlg) bzw. den Faktor 10
16 (sclg) erhöhten Konzentration enthalten. Für ivlg-Präparate werden eine definierte Verteilung
17 von IgG-Subklassen und die Fc-Funktionen nativer Immunglobuline gefordert. Der Anteil
18 monomerer und dimerer IgG-Moleküle muss mindestens 90%, der an Polymeren und
19 Aggregaten darf höchstens 3% betragen. Ivlg-Präparate müssen mindestens 0,5 IE Anti-
20 HBs-Antikörper pro Gramm Immunglobulin enthalten [1, 2, 5, 6, 8, 9].

21 9.2 Wirksame Bestandteile

22 Wirksame Bestandteile humaner Immunglobulinpräparate sind spezifische Antikörper, die für
23 prophylaktische oder therapeutische Indikationen eingesetzt werden können.

24 Immunglobulinzubereitungen werden in lyophilisierter Form oder in stabilisierter Lösung
25 angeboten und enthalten als Stabilisatoren Albumin, Aminosäuren (Glycin, Prolin, Isoleucin),
26 diverse Zucker (Glukose, Fructose, Sorbitol, Maltose) und Nicotinamid in teilweise hoher
27 Konzentration [1, 2, 8, 9].

28 9.2.1 Immunglobuline zur subkutanen/intramuskulären Injektion (sclg/imlg) oder zur 29 intravenösen Injektion (ivlg)

30 Die Qualitätskriterien für Immunglobuline (sclg, imlg und ivlg) sind im Europäischen
31 Arzneibuch festgelegt [5]. Die meisten verfügbaren Präparate enthalten mehr als 90%
32 monomeres IgG 1 bis 4 und nur geringfügige IgM- und IgA-Molekülmengen. Ein speziell
33 hergestelltes ivlg-Präparat enthält 76% IgG und je 12% IgM und IgA. Dieses Präparat wird
34 als IgM angereichertes Präparat angeboten. Es werden inzwischen mehrere ivlg-Präparate
35 mit sehr niedriger IgA-Konzentration angeboten, die vor allem bei Patienten mit
36 nachweisbaren, klinisch relevanten Antikörpern gegen IgA-Moleküle eingesetzt werden [10,
37 11]. Alternativ können in solchen Fällen subkutane Immunglobuline ohne erhöhtes Risiko
38 einer anaphylaktischen Reaktion verabreicht werden [1, 5, 12, 13].

39 9.2.2 Spezifische Immunglobuline (Hyperimmunglobuline)

40 Diese Präparate haben im Vergleich zu normalen Ig-Präparaten vielfach höhere
41 Konzentrationen der jeweils spezifischen Antikörper. Sie werden aus Plasmaspenden von
42 ausgewählten oder immunisierten Spendern mit erhöhten Serumkonzentrationen bestimmter
43 spezifischer Antikörper gewonnen (Tab. 9.2.2.1).

44

45 Tab. 9.2.2.1: Spezifische Immunglobuline [5, 14]

Spezifität	Präparate	Proteinkonzentration (g/l)	Mindestgehalt spezifischer Antikörper (IE/ml)*
Anti-D (Rh ₀)	imlg ivlg	100 bis 180**	500 bis 1.000 (= 100 bis 200 µg) 500 bis 750 (= 100 bis 150 µg)
CMV	ivlg	50; 100	50
HBV	imlg ivlg	100 bis 180 100	200 50
Rabies	imlg	100 bis 180	150
Tetanus	imlg	100 bis 180	100
VZV	imlg ivlg	100 bis 180 100	100 25

46 *WHO-Standard; bei lyophilisierten Präparaten nach Lösung gemäß Vorschrift

47 **unterschiedliche Konzentrationen je nach Hersteller

48

49 9.3 Physiologische Funktion

50 Humane Immunglobuline lassen sich in fünf Ig-Klassen unterscheiden: IgM, IgD, IgA, IgG,
51 IgE. Von IgA gibt es zwei Subklassen (IgA1, IgA2), von IgG vier (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
52 Bestimmte Antikörperspezifitäten finden sich bevorzugt in einzelnen Klassen oder
53 Subklassen, z. B. Antikörper gegen bakterielle Polysaccharide in der IgG2-Subklasse,
54 Antikörper gegen Proteine bevorzugt in den IgG1- und IgG3-Subklassen, neutralisierende
55 Antikörper gegen bakterielle Toxine in der IgM-Klasse. IgA wird zu ca. 90% über die
56 Schleimhäute sezerniert. Im Handel verfügbare IgG-Präparate enthalten > 90% monomeres
57 IgG1 bis 4, wenig IgA und IgM und kein IgE und IgD.

58 Infolge des großen Spenderpools, > 1.000 bis 80.000 gesunde Einzelspender, enthalten
59 im Handel verfügbare IgG-Präparate Antikörper gegen eine große Anzahl Antigene und
60 Toxine verschiedener Krankheitserreger unserer Umwelt, daneben regulative Antikörper, z.
61 B. Anti-Idiotypen, und in geringer Konzentration auch Autoantikörper. Bei einem Spenderpool
62 von mehr als 1.000 Spendern enthält so jede gewonnene IgG-Charge das „Antikörper-
63 Repertoire der Spezies Mensch“. Eine Schutzwirkung von ivlg-Präparaten gegenüber
64 experimentellen Infektionen wurde für alle im Handel verfügbaren Präparate nachgewiesen.
65 Aufgrund der unterschiedlichen experimentellen Ansätze ist jedoch ein
66 Wirksamkeitsvergleich zwischen verschiedenen Präparaten nicht möglich. Immunglobuline
67 können spezifisch Toxine und Viren neutralisieren und bestimmte Bakterien „opsonieren“.
68 Immunglobuline verstärken unspezifische Abwehrfunktionen und können die Immunantwort
69 modulieren [[2, 15–18].

70 Die Gabe von ivlg in therapeutischen Dosen führt zu einem steilen Anstieg der
71 Serumkonzentration, gefolgt von einem Abfall innerhalb von 6 bis 12 Stunden auf etwa die
72 Hälfte der Peak-Konzentration (Verteilung in den Extravasalraum). Anschließend folgt ein
73 langsamer Abfall über 2 bis 4 Wochen bis zum Ausgangswert. Nach Gabe von imlg und sclg
74 sind zirkulierende Antikörper nach etwa 20 min. im Serum nachweisbar. Die höchsten
75 Antikörpertiter werden nach ca. 4 Tagen erreicht [2].

76 9.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

77 Imlg, scIg und ivlg werden in verschiedenen Packungsgrößen geliefert, um eine
78 Dosisanpassung nach Maßgabe der einzelnen Indikationen bei Kindern und Erwachsenen
79 zu ermöglichen [8]. Die in Deutschland zugelassenen Präparate finden sich in der
80 Bekanntmachung 455 des Paul-Ehrlich-Instituts [14]. Haltbarkeitsdauer und
81 Lagerungstemperatur sind vom Hersteller deklariert. Immunglobuline sind gemäß § 11a
82 Transfusionsgesetz unter kontrollierten Bedingungen in Blutdepots zu lagern.

83 9.5 Anwendung, Dosierung*

84 9.5.1 Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivlg)

85 Die Indikation zur intravenösen Immunglobulin-Gabe ist angesichts potentieller
86 Nebenwirkungen, signifikanter Kosten und weltweit möglicher Lieferengpässe kritisch zu
87 stellen, um lebenswichtige Anwendungen sicher stellen zu können [19–21]. Nicht zuletzt aus
88 diesem Grund sollten alle Dosierungen auf dem Idealgewicht eines Patienten basieren [19,
89 22, 23]

90 Die Anwendung von Immunglobulinen erfolgt zur Substitutionsbehandlung bei
91 nachgewiesenen Störungen der Antikörperbildung oder zur therapeutische Modulation des
92 Immunsystems bei bestimmten Autoimmunerkrankungen sowie Erkrankungen unbekannter
93 Ätiologie [24].

94 Die Indikationen zur Anwendung von Immunglobulinen haben sich seit 2008 z. T.
95 verändert oder erweitert, sodass zunächst für die Zeit ab 2008 ein Abgleich mit international
96 existierenden Leitlinien zum generellen Einsatz von Immunglobulinen [4, 9, 19, 25] sowie mit
97 nationalen, thematisch-verwandten Leitlinien/Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der
98 Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Bundesinstituts für
99 Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) durchgeführt
100 wurde. Zusätzlich erfolgte eine systematische Literatur-Recherche für spezifische
101 Indikationen mit Schwerpunkt von Reviews, Meta-Analysen und neuen, klinischen Studien.

102 Falls keine anders lautenden Hinweise gegeben werden, handelt es sich in diesem
103 Kapitel um zugelassene Indikationen für die prophylaktische oder therapeutische Gabe von
104 Immunglobulinen. Ansonsten werden Empfehlungen zu Indikationen im „Off-Label-Use“
105 gegeben und als solche gekennzeichnet. In diesem Zusammenhang wird auf die
106 Ausführungen im Abschnitt 0.4 zu den Implikationen des „Off-Label-Use“ hingewiesen.

107 9.5.2 Immunglobuline zur subkutanen oder intramuskulären Injektion (sc/imlg)

108 Sc/imlg können als Substitute für spezifische Immunglobuline subkutan oder intramuskulär
109 injiziert werden (s. Abschnitt 9.5.5).

110 Zur Langzeitsubstitution bei Kindern und Erwachsenen mit primären und sekundären
111 Immundefekterkrankungen stellt die subkutane Applikation eine wichtige und effektive
112 Alternative zur Substitution mit ivlg dar (s. Abschnitte 9.5.3.1, 9.5.3.2) [3, 26–31].

113 Der Einsatz subkutaner statt intravenöser Immunglobuline bei der Myasthenia gravis [32,
114 33] oder generell idiopathisch inflammatorischen Myopathien und chronisch entzündlichen
115 Neuropathien wird bei den jeweiligen Erkrankungen bewertet (siehe unten) [3, 34, 35].

116 9.5.3 Indikationen für eine Immunglobulin-Substitution bei Antikörpermangelkrankungen

117 9.5.3.1 Immunglobulin-Substitution bei primären Immundefekten (PID)

118 Inzwischen sind mehr als 350 monogenetisch-bedingte Immundefekte bekannt, andere
119 können bisher mehrheitlich nur phänotypisch klassifiziert werden, z. B. bei der Mehrzahl der

* vgl. Abschnitt 0.4

120 CVID-Patienten. Über die Hälfte der PID-Patienten weist einen dominierenden B-Zell-Defekt
121 auf [36–38]. Während die schweren kombinierten Immundefekte (severe combined
122 immunodeficiency , SCID) und SCID-Varianten zügig einer Stammzelltransplantation
123 zugeführt werden, benötigen andere eine längerfristige bis langjährige Antikörper-
124 Substitution, die intravenös oder subkutan als Heimbehandlung erfolgen kann [26, 29, 31,
125 39, 40]. Substitutionsziele sind die Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen, die
126 Vermeidung ihrer Endorgan- bzw. Spätschäden, z. B. Lungenschäden, Meningitis, Sinusitis,
127 Enteropathien, die Reduktion von Antibiotika-Gaben und die Erhaltung einer bestmöglichen
128 Lebensqualität.

129 Die Indikationen zur IgG-gesteuerten Immunglobulin-Substitution haben sich überwiegend
130 auf der Basis von historischen Vergleichen bzw. retrospektiven und Register-Studien
131 etabliert, nachdem randomisiert-kontrollierte Studien wegen der Seltenheit der Erkrankungen
132 oder aus ethischen Aspekten selten sind. Sie orientieren sich nach kompetenter,
133 immunologischer Diagnosestellung und Ausschluss eines sekundären Antikörpermangels an
134 der Art der Grundkrankheit und, vor allem bei den weniger ausgeprägten Erkrankungen, an
135 dem Grad des numerischen oder funktionellen B-Zell-Mangels und der Hypo- oder
136 Dysgammaglobulinämie, den ggf. fehlenden Isohämagglutininen, einer schlechten
137 Antikörperantwort nach Impfung mit Protein- oder Polysaccharid-Vakzinen und/oder der
138 Infektionsgeschichte sowie der Manifestation von Autoimmun- oder granulomatösen
139 Erkrankungen [3, 4, 9, 19, 23, 25, 27, 28, 29, 31, 38, 40–50]. Eine Meta-Analyse von
140 erwachsenen PID-Patienten konnte zeigen, dass die sclg-Gabe zu einer vergleichbaren
141 Infektionsrate mit weniger Nebenwirkungen gegenüber der ivlg-Gabe führt [39].

142 Unter diesen Prämissen sind die Agammaglobulinämie/X-chromosomale
143 Agammaglobulinämie (XLA), die transiente Hypogammaglobulinämie (Kinder < 4 Jahren),
144 die variablen Immundefekte (Common Variable Immune Deficiency, CVID), sowie schwere
145 Hypogamma- oder Dysgammaglobulinämien, z. B. IgG-Subklassendefekte, Isotypen-
146 Klassen-Defekte/Hyper-IgM-Syndrom/XL-CD40L-Defekt, AR-CD40-Defekt, die
147 lymphoproliferativen Syndrome (XLP1, XLP2, CD27-Defekt u.a.), die schweren kombinierten
148 Immundefekte (SCID und Varianten), die kombinierten Immundefekte (Wiskott-Aldrich-
149 Syndrom (WAS), Ataxia telangiectasia, ggf. bis zur B-Zell-Rekonstitution nach
150 Stammzelltransplantation, weltweit akzeptierte Indikationen für eine Immunglobulin
151 Substitution. Gerade die XLA stellt ein klinisches Modell für die Sinnhaftigkeit einer
152 Immunglobulin-Ersatztherapie dar.

153 Dosierung intravenöser Immunglobuline (ivlg):

154 0,4 bis 0,8 g/kg KG als Initialdosis; Erhaltungstherapie mit 0,2 bis 0,8 g/kg KG je nach
155 Serumkonzentration und Klinik im Abstand von 3 bis 4 Wochen. Zur Bestimmung der
156 Erhaltungsdosis ist der klinische Verlauf des Patienten maßgebend. Der angestrebte
157 Talspiegel von 6 bis 9 g/l IgG vor der nächsten Infusion dient als Richtwert, der jedoch von
158 einigen Patienten mit hohem IgG-Katabolismus nicht erreicht wird. Insbesondere ist auch zu
159 beachten, dass Patienten mit bereits bestehenden Organschäden, z. B. Bronchiektasen,
160 einen höheren Ig-Bedarf haben und damit einen höheren Talspiegel benötigen. Darüber
161 hinaus können schwere akute Infekte den Bedarf an Immunglobulinen erhöhen [4, 38]. Eine
162 disseminierte Enterovirus Infektion indiziert eine zusätzliche Gabe von 2 g/kg KG [51].

163 Dosierung subkutaner Immunglobuline (sclg)

164 Initiale „loading dose“ von 0,2 bis 0,5 g/kg KG. Als Erhaltungsdosis werden 0,1 bis 0,15 g/kg
165 KG wöchentlich verabreicht. Erfahrungsgemäß beträgt die notwendige wöchentliche Dosis
166 ca. ¼ der monatlichen Dosierung unter ivlg-Substitution. Eine bis mehrere subkutane
167 Infusionen können parallel am Abdomen und/oder Oberschenkel appliziert werden. Nach
168 entsprechender Schulung sind Selbstinfusionen mit und ohne Hilfe einer speziellen
169 Infusionspumpe möglich [28]. Die subkutane Selbstinfusion wird im Vergleich zur i.v.-Gabe
170 von vielen, vor allem jüngeren und berufstätigen Patienten mit Antikörpermangelsyndrom als
171 Zugewinn an Lebensqualität empfunden [26, 29, 31, 39].

172

Bei primären Immundefekten, die mit einem numerischen oder funktionellen Antikörpermangel und erhöhter Infektanfälligkeit einhergehen, soll eine Therapie mit ivlg oder sclg durchgeführt werden.	1 C+
---	------

173

174 9.5.3.2 Immunglobulin-Substitutionen bei sekundärem Antikörpermangel

175 Antikörpermangelsyndrome bei Patienten mit malignen Lymphomen, chronisch
 176 lymphatischer Leukämie (CLL), Multiplem Myelom (MM), Thymom (Good-Syndrom) und
 177 chronischer Immunsuppression inklusive Chemotherapie, allogener
 178 Stammzelltransplantation und Gabe von B-Zell-depletiven Therapeutika/Antikörpern

179 Ein klinisch relevantes Antikörpermangelsyndrom liegt bei den o.g. Patienten vor, wenn eine
 180 Beseitigung der Ursache nicht infrage kommt, sich die B-Zell-Funktion therapiebedingt nicht
 181 bessert, schwerwiegende oder lebensbedrohliche Infektionen trotz Antibiotikagabe auftreten
 182 und der IgG-Spiegel unter 0,4 bis 0,5 g/l liegt [4, 9, 19, 20, 25, 52–54].

183 Placebo-kontrollierte Studien bei der CLL und MM haben gezeigt, dass die
 184 prophylaktische Gabe von ivlg die Anzahl schwerwiegender bakterieller Infektionen
 185 signifikant reduzieren, eine Lebensverlängerung aber nicht erreichen kann und dass sich
 186 auch hier nur die Patienten qualifizieren, die schwere, rezidivierende Infektionen, eine
 187 Hypogammaglobulinämie und/oder eine schlechte Antikörper-Antwort nach Impfung
 188 ausweisen. Dasselbe gilt für andere Malignome und chemotherapeutisch oder
 189 immunsuppressiv behandelte Patienten, inklusive solcher nach B-Zell-Depletionstherapien
 190 (Rituximab) mit langfristigen Antikörpermangel [9, 19, 20, 56–58].

191 Dosierung

192 Abhängig vom Präparat werden 0,2 bis 0,4 g/kg KG ivlg je nach Serumkonzentration und
 193 Klinik im Abstand von 3 bis 4 Wochen mittel- bis langfristig zur Infektionsprophylaxe
 194 infundiert. Eine sclg Gabe mit der oben beschriebenen Dosierung kann auch hier eine
 195 Alternative darstellen [57].

196 Im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) wurden in der Vergangenheit
 197 ivlg-Gaben zur Infektionsprophylaxe und Verminderung der Transplantat-gegen-Wirt-
 198 Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) eingesetzt [59, 60]. Hier kann auf Grund
 199 aktueller Studien und Meta-Analysen gesagt werden, dass bei inzwischen anderweitig
 200 verbesserter Supportivtherapie eine Routineprophylaxe mit ivlg keine Vorteile bietet oder
 201 sogar zu mehr Venenverschlusskrankheiten (Veno-occlusive disease, VOD) führen kann,
 202 sodass sich auch hier die Gaben auf Patienten mit nachgewiesener
 203 Hypogammaglobulinämie und schwerwiegenden Infektionen beschränken sollten [9, 52, 54].

204 Dosierung bei Hypogammaglobulinämie nach allogener SZT

205 0,4 bis 0,6 g/kg KG ivlg je nach Serumkonzentration und Klinik im Abstand von 3 bis 4
 206 Wochen bis zur Erreichung einer ausreichenden B-Zell-Funktion post transplantationem [9,
 207 52, 54].

208

Bei chronisch lymphatischer Leukämie- und multiplen Myelom-Patienten mit einem sekundären Antikörpermangelsyndrom und einer klinisch relevanten Infektanfälligkeit soll eine ivlg-Substitution durchgeführt werden.	1 A
---	-----

Bei chronisch immunsupprimierten Patienten, allogen-stammzelltransplantierten- und Patienten mit Malignomen, die ein sekundäres Antikörpermangelsyndrom mit klinisch relevanter Infektanfälligkeit entwickeln, sollte eine ivlg-Substitution durchgeführt werden.	1 C
---	-----

209

210 HIV-Infektion des Säuglings und Kleinkindes

211 Im Gegensatz zur HIV-Erkrankung beim Erwachsenen waren im Kindesalter schwere
 212 bakterielle Infektionen häufiger zu beobachten. Mehrere kontrollierte Studien konnten in der
 213 Vergangenheit zeigen, dass die Anzahl und Schwere der Infektionen unter ivlg-Therapie
 214 signifikant abnahm. Allerdings wurde die Überlebensrate betroffener Patienten nicht
 215 verlängert. Die standardisierte antiretrovirale Kombinationstherapie (hochaktive
 216 antiretrovirale Therapie, Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) [61] führt inzwischen
 217 jedoch dazu, dass nur noch 1% der Neugeborenen von HIV-positiven Müttern infiziert
 218 werden. Die Indikation zur ivlg-Therapie bei HIV-infizierten Säuglingen und Kleinkindern ist
 219 daher trotz noch bestehender Zulassung als Routinemaßnahme nicht mehr gegeben,
 220 sondern allenfalls als supportive Maßnahme in Einzelfällen, bei denen trotz HAART eine
 221 bedrohliche, bakterielle Infektanfälligkeit mit Antikörpermangel besteht [9, 62–64].

222 Dosierung

223 Je nach Präparat werden 0,2 bis 0,4 g/kg KG ivlg alle 3 bis 4 Wochen verabreicht.

224

HIV-infizierte Säuglinge und Kleinkinder, bei denen trotz hochaktiver antiretroviraler Therapie (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) eine schwerwiegende, bakterielle Infektanfälligkeit mit Antikörpermangel besteht, könnten mit ivlg-Gabe behandelt werden.	2 C
---	-----

225

226 9.5.4 Indikationen für den immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Effekt von 227 Immunglobulin-Gaben

228 Der Wirkmechanismus von Immunglobulin-Gaben ist bei den folgenden Erkrankungen nicht
 229 vollständig geklärt. Belegt sind z. B. die Neutralisation von Antigenen und Superantigenen
 230 einschließlich Autoantigenen, die Fc-Rezeptor-Blockade [15, 17], der verstärkte
 231 Katabolismus und die anti-idiotypische Regulation von Autoantikörpern [65, 66], die
 232 Hemmung von Komplement, die Modulation von Zytokinen und Zytokin-Antagonisten, die
 233 Aktivierung oder funktionelle Blockade des FAS-Rezeptors, die Modulation von dendritischen
 234 Zellen [2, 8, 16, 18]. Zur Anwendung kommen in der Regel hochdosierte, intravenöse
 235 Infusionen, aber auch subkutane Injektionen stellen bei einzelnen Erkrankungen eine
 236 Alternative dar [67]. Details werden unter den einzelnen Erkrankungen beschrieben.

237 9.5.4.1 Immunglobulin-Gaben bei zugelassenen Indikationen 238 (Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten unbekannter 239 Ätiologie)

240 Immunthrombozytopenische Purpura (ITP)

241 Da es bei Kindern mit akuter ITP in den meisten Fällen (>75 %) zu einer Spontanbesserung
 242 innerhalb von 6 bis 12 Monaten kommt, ergibt sich eine ivlg Indikation nur bei Patienten mit
 243 klinisch bedrohlicher Blutungsneigung (modifizierter Buchanan-Score $\geq 3b$ [68, 69] und
 244 Thrombozyten von < 20 bis $30 \times 10^9/l$), vor invasiven Eingriffen, z. B. Operation,
 245 Zahnextraktion, oder einer chronisch-refraktären Form. Hier haben zahlreiche Hochdosis-ivlg
 246 Studien eine Ansprechrate von >80% belegt und gleichzeitig einige Vorteile gegenüber den
 247 anderen, als Ersttherapie akzeptierten Behandlungen mit Kortikosteroiden oder anti-D
 248 Immunglobulinen gezeigt. Bei Kinder mit chronischer Form ist eine ivlg Gabe indiziert, wenn
 249 6 bis 12 Monate nach Diagnose keine Thrombozytenzahl von >20 bis $30 \times 10^9/l$ erreicht ist.
 250 Ziel der Intervention ist die Vermeidung einer lebensbedrohlichen Blutung, vor allem einer
 251 Hirnblutung, in ansonsten 0,2 bis 0,5% der Fälle. Bei Neugeborenen von Müttern mit ITP
 252 ergibt sich eine Indikation bei Thrombozyten von $<20 \times 10^9/l$ oder Zeichen einer Hirnblutung
 253 [4, 19, 20, 25, 69–72].

254 Bei Erwachsenen handelt es sich in der Regel um eine chronisch verlaufende ITP mit
 255 heterogenen, auch infektiösen Ursachen, die zunächst mit Kortikosteroiden behandelt wird.
 256 Eine ivlg Indikation ergibt sich zusammen mit anderen Immunsuppressiva bei akuter oder

257 therapierefraktärer Form und klinisch relevanter thrombozytopenischer Blutungsneigung oder
258 vor einer invasiven Behandlung, z. B. Operation, Zahnextraktion, als auch bei Schwangeren
259 [19, 20, 25, 73–75]. Die Ansprechrate in dieser Altersgruppe beträgt 70 bis 80%. Die
260 Ansprechdauer liegt bei Tagen bis Wochen; selten ist die Therapie kurativ.

261 Dosierung

262 Ivlg 0,8 bis 1,0 g/kg KG an Tag 1, einmalige Wiederholung innerhalb von 3 Tagen oder 0,4
263 g/kg KG an 2–5 aufeinanderfolgenden Tagen [4, 20, 76]. Wiederholte Behandlungen bei
264 Schüben der Erkrankung sind bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, möglich.

265

Mit hochdosierter ivlg-Therapie sollen behandelt werden: <ul style="list-style-type: none">◆ Kinder mit akuter immunthrombozytopenischer Purpura und bedrohlicher Blutungsneigung oder vor invasiven Maßnahmen oder einem chronischen Verlauf,◆ Neugeborene mit Hirnblutung oder Thrombozyten von $<20 \times 10^9/l$ von Müttern mit immunthrombozytopenischer Purpura,◆ Erwachsene mit akuter oder refraktär-chronischer immunthrombozytopenischer Purpura und bedrohlicher Blutungsneigung oder vor invasiven Eingriffen,◆ Schwangere mit Thrombozyten von $<10 \times 10^9/l$ zu jeder Zeit, oder mit $< 30 \times 10^9/l$ Thrombozyten im 2. und 3 Trimester der Schwangerschaft.	1 A
---	-----

266

267 Kawasaki-Syndrom (KS)

268 Ivlg werden in Kombination mit Acetylsalicylsäure und ggf. Kortikosteroiden in den ersten 10
269 Tagen nach Fieberbeginn als Standardtherapie zur Vermeidung koronarer Aneurysmen
270 eingesetzt [4, 9, 19, 25, 77–81]. 10 bis 20% der Patienten zeigen ein Rezidiv oder ein
271 fehlendes Therapieansprechen [9]. Randomisierte Studien haben den Vorteil einer
272 einmaligen, hochdosierten ivlg-Gabe gegenüber einer mehrtägigen, gesplitteten Gabe belegt
273 [77, 78].

274 Dosierung

275 Ivlg 2,0 g/kg KG einmalig. Wiederholung innerhalb von 48 bis 72 Std. bei Rezidiv oder
276 fehlendem Ansprechen.

277

Patienten mit Kawasaki-Syndrom sollen innerhalb von 10 Tagen nach Fieberbeginn einmalig mit hochdosierter ivlg-Therapie behandelt werden. Ggf. eine Wiederholung bei Rezidiv oder Nicht-Ansprechen innerhalb von 48 bis 72 Stunden.	1 A
---	-----

278

279 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

280 Die Therapie mit ivlg wird auf dem Boden von randomisierten Studien, Meta-Analysen und
281 AWMF-Leitlinien als gleichwertig, aber kostengünstiger als eine Plasmapherese bewertet.
282 Bei den seltenen Rezidiven der Erkrankung sind wiederholte Behandlungen indiziert [4, 9,
283 19, 25, 82–87]. Bei Kindern ist die Langzeitprognose des GBS besser und die Studien-
284 Datenlage schwächer. Dennoch empfehlen die existierenden Leitlinien auch hier eine ivlg-
285 Therapie bei schweren Verläufen federführung [88].

286 Dosierung

287 Ivlg 0,4 g/kg KG für 5 Tage.

288

Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen eines Guillain-Barré-Syndroms sollen für 5 Tage mit einer hochdosierten ivlg-Therapie behandelt werden.	1 A
---	-----

289

290 Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

291 Der Einsatz von ivlg gilt nach randomisierten Studien, Meta-Analysen und nationalen wie
 292 internationalen Leitlinien als Therapie der ersten Wahl für die Kurzzeitbehandlung der CIDP
 293 aller Altersstufen mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik und führt zu günstigen
 294 Ergebnissen bei der Langzeitbehandlung betroffener Patienten [4, 9, 19, 25, 83, 86, 87, 89–
 295 98]. Nach einer randomisierten, multizentrischen Doppelblind-Studie (PATH-Studie) zeigte
 296 die Gabe von sclg zur Erhaltungstherapie ebenfalls einen positiven Effekt gegenüber
 297 Placebo, wobei wöchentliche Dosen von 0,2 oder 0,4 g/kg KG zu vergleichbaren
 298 Ergebnissen führten [99–101].

299 Dosierung

300 Initial ivlg mit einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG über 2 bis 5 Tage verteilt, dann 1 g/kg KG
 301 (Gesamtdosis) alle 3 Wochen über 1 bis 3 Tage verteilt.

302

Bei Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie und mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform soll im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts eine Induktions- und Erhaltungstherapie mit hochdosierten ivlg erfolgen.	1 A
Die ivlg-Gabe zur Erhaltungstherapie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie ist durch eine wöchentliche sclg-Gabe ersetzbar.	1 A

303

304 Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

305 Für die Behandlung der MMN gilt die ivlg-Gabe für alle Altersstufen ebenfalls als Therapie
 306 der ersten Wahl, was durch randomisierte Studien, Meta-Analysen und nationale wie
 307 internationale Leitlinien belegt wird [4, 9, 19, 25, 86, 87, 102–105].

308 Die benötigten Dosen können individuell stark variieren [106] Es besteht die Option, die
 309 Dauertherapie statt mit ivlg Off-Label* mit sclg durchzuführen [100, 107].

310 Dosierung

311 Initial ivlg mit einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG über 2 bis 5 Tage verteilt, dann bei
 312 Ansprechen 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg KG (Gesamtdosis)
 313 alle 4 bis 8 Wochen, jeweils über 2 bis 5 Tage verteilt.

314

Bei Patienten mit multifokaler motorischer Neuropathie und mäßigen bis schweren Defiziten soll ein Therapieversuch mit hochdosierten ivlg erfolgen. Bei Respondern soll die Therapie wiederholt werden. Intervalle und Dosis sollten dem Verlauf individuell angepasst werden.	1 A
--	-----

315

* vgl. Abschnitt 0.4

316 9.5.4.2 Immunglobulin-Gaben bei nicht zugelassenen, aber etablierten, absehbaren
 317 oder Einzelfall-Indikationen
 318 (Off-Label-Use bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten
 319 unbekannter Ätiologie) *

320

Die Ig-Anwendung kann bei allen folgenden Indikationen wegen der fehlenden Zulassung nur als Off-Label-Use erfolgen (Stand: Mai 2019)*.

321

322 Fetale und Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT), pränatale Behandlung

323 Diese seltene Immunthrombozytopenie entsteht, wenn die Mutter Alloantikörper gegen
 324 paternale Plättchenantigene des Feten bildet. Die Kinder kommen mit Thrombozytopenie zur
 325 Welt und können unter der Geburt petechiale Hautblutungen, schlimmstenfalls intrakranielle
 326 Blutungen (10 bis 30 %) entwickeln (s. Abschnitt 2.9). Bei entsprechender Vorgeschichte
 327 und/oder nachgewiesenen Alloantikörpern empfehlen internationale Leitlinien trotz Vorliegen
 328 nur kleiner Fallserien, die Mütter ab der 20., in schweren Fällen (Hirnblutung bei einem
 329 vorangegangenen Geschwister) ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) wöchentlich mit
 330 1 g/kg KG ivlg als Standard-Therapie des FNAIT zu behandeln [9, 19, 20, 108]. Eine Meta-
 331 Analyse aus dem Jahr 2011 kommt zu dem Schluss, dass die Therapie mit Kortikosteroiden
 332 allein oder zusätzlich keinen Vorteil gegenüber der alleinigen ivlg-Gabe bietet [109]. Zur
 333 Behandlung der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie nach der Geburt werden
 334 Thrombozytentransfusionen empfohlen (s. Abschnitt 2.9).

335 Dosierung

336 Ivlg 1 g/kg KG wöchentlich ab der 20. SSW. Die Behandlung ist mit einem spezialisierten
 337 Perinatalzentrum abzusprechen.

338

Schwangere mit Nachweis oder Verdacht auf eine fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie sollen präpartal mit hochdosierter ivlg-Therapie behandelt werden.	1 C+
--	------

339

340 Neonatale Hämochromatose (NH)

341 Studien mit kleiner Fallzahl und Einzelfälle haben bei dieser seltenen, wohl
 342 alloimmunbedingten Erkrankung gezeigt, dass ivlg-Gaben in der Schwangerschaft und bei
 343 den betroffenen Neugeborenen ein Leberversagen, als auch Lebertransplantationen im
 344 Vergleich zu historischen Vergleichsfällen verhindern können [110–120], sodass eine solche
 345 Therapie in der Schwangerschaft von betroffenen Frauen ab der 18.SSW [120], als auch bei
 346 betroffenen Neugeborenen nach Austauschtransfusion als etabliert angesehen wird [25].

347 Dosierung

348 Ivlg 1 g/kg KG (bis max. 100 kg) in der Schwangerschaft wöchentlich ab der 18. SSW bis zur
 349 Geburt. Ist das Neugeborene betroffen, erhält dieses nach Austauschtransfusion ivlg 1 bis 2
 350 g/kg KG in den ersten 7 Tagen, dann wöchentlich bis zu 1 g/kg KG nach Bedarf. Die
 351 Behandlung ist mit spezialisierten Perinatalzentren abzusprechen.

352

Bei einer Vorschwangerschaft mit einem Neugeborenen, das eine neonatale Hämochromatose aufwies, soll eine erneut Schwangere mit hochdosierten ivlg behandelt werden.	1 C+
Neugeborene mit neonataler Hämochromatose sollen nach Austauschtransfusion mit hochdosierten ivlg behandelt werden.	1 C+

353

354 Morbus hämolyticus fetalis und neonatorum (HDN)

355 Während internationale Leitlinien eine ivIg-Gabe (0,5 bis 1,0 g/kg KG über 2 oder 4 Std.)
356 durchaus als Zusatztherapie bei Neugeborenen mit HDN und schwerer Hyperbilirubinämie
357 empfehlen [19, 20], zeigen randomisierte Studien keinen eindeutigen Effekt hinsichtlich der
358 Reduktion des Schweregrades, des Bedarfs an Austauschtransfusionen oder verbesserten
359 Langzeitergebnissen [121]. So kommen aktuellere Meta-Analysen ebenfalls zu dem Schluss,
360 dass eine ivIg-Gabe beim Neugeborenen bisher keinen zusätzlichen Effekt aufweisen konnte
361 [122] oder sogar mit einem erhöhten Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC)
362 einhergehen mag [123].

363 Anders sieht es hinsichtlich der ivIg-Gabe bei einer Mutter in der Schwangerschaft aus,
364 wenn ein hohes HDN-Risiko für das Ungeborene besteht. Hier zeigte eine retrospektive,
365 multizentrische (PETIT) Studie, dass eine solche regelmäßige Gabe einen positiven Effekt
366 auf Verlauf und Schweregrad der HDN (Beginn der Anämie, Entwicklung eines Hydrops,
367 Austauschtransfusionsbedarf) haben kann [124].

368 Dosierung

369 IvIg 1 g/kg KG (bis max. 100 kg) in der Schwangerschaft wöchentlich ≤ 13 . SSW bis zur
370 Geburt.

371

Mütter mit hohem Morbus hämolyticus fetalis und neonatorum-Risiko eines Ungeborenen könnten in der Schwangerschaft mit hochdosierten ivIg behandelt werden.	2 C
---	-----

372

373 Posttransfusionelle Purpura (PTP)

374 Bei dieser sehr seltenen, unerwünschten Nebenwirkung einer Bluttransfusion (Thrombozyten
375 $< 10 \times 10^9/l$ ca. 1 Woche nach Transfusion), vor allem bei Patienten, die negativ für das
376 Plättchen-Antigen HPA-1a sind, besteht die Therapie der Wahl in der Gabe von ivIg, ggf. in
377 Kombination mit Kortikosteroiden, Plasmapherese und Rituximab [9, 19, 20, 25, 125].

378 Dosierung

379 IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage.

380

Bei Patienten mit posttransfusioneller Purpura soll eine hochdosierte ivIg-Therapie angewandt werden.	1 C+
---	------

381

382 HIV-assoziierte Thrombozytopenie

383 Randomisierte Studien mit kleinen Fallzahlen legen einen positiven Effekt von ivIg-Gaben
384 nahe, jedenfalls hinsichtlich eines kurzfristigen Effektes [20].

385 Dosierung

386 IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 Tage.

387

HIV-Patienten sollen bei Thrombozyten $< 10 \times 10^9/l$ oder aktiver Blutung mit hochdosierten ivIg behandelt werden.	1 B
--	-----

388

389 Hämolytische Transfusionsreaktionen

390 Während hochdosierte ivIg-Gaben bei eigentlich zu vermeidenden Fehltransfusionen
391 allenfalls in lebensbedrohlichen Einzelfällen diskutiert werden können, stellen sie nach

392 Einzelfallberichten [126] in Kombination mit Kortikosteroiden bei dem verzögert nach
393 Transfusion auftretenden Hyperhämolyse Syndrom, vor allem bei Patienten mit
394 Sichelzellanämie, bei lebensbedrohlichem Zerfall von Patienten- und Spender-Erythrozyten
395 eine Option dar [20, 25].

396 Dosierung

397 Ivlg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 2 Tage.

398

Patienten mit verzögerter hyperhämolytischer Transfusionsreaktion, vor allem bei Sichelzellanämie, könnten in lebensbedrohlichen Fällen mit hochdosierten ivlg behandelt werden.	2 C
--	-----

399

400 Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

401 Für die primäre oder sekundär auftretende AIHA stehen hinsichtlich des Einsatzes von
402 hochdosierten ivlg nur Daten aus kleineren Patientenserien oder Pilotstudien mit einer
403 Ansprechrate von 30 bis 40% zur Verfügung. Bei Kindern scheint die Ansprechrate mit ca.
404 55% etwas höher zu sein [127]. Somit empfehlen internationale Leitlinien eine hochdosierte
405 ivlg-Gaben nur bei Patienten mit einem bedrohlichen Hb-Abfall auf <6 g/dl (< 3,7 mmol/l) und
406 Nichtansprechen oder Kontraindikation von Kortikosteroiden bzw. Rituximab oder vor
407 Splenektomie als eine Option neben anderen Immunsuppressiva [20, 25, 128–130].

408 Dosierung

409 Ivlg 0,8 bis 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 2 Tage, ggf. Wiederholung nach 72
410 Stunden.

411

Patienten mit autoimmunhämolytischer Anämie und bedrohlichem Verlauf könnten bei Nichtansprechen auf die Primärtherapie oder vor Splenektomie mit hochdosierten ivlg behandelt werden.	2 C
--	-----

412

413 Evans Syndrom

414 Analog zur AIHA und ITP empfehlen internationale Leitlinien auch beim Evens Syndrom auf
415 der Basis von kleineren Patientenserien hochdosierte ivlg-Gaben nur bei Patienten mit
416 einem bedrohlichen Abfall des Hb auf <6 g/dl und der Thrombozyten auf <20 x 10⁹/l sowie
417 einem Versagen der Primärtherapie (Kortikosteroide, Rituximab) als eine Option neben
418 anderen Immunsuppressiva [9, 19, 25, 127].

419 Dosierung

420 Ivlg 0,8 bis 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 5 Tage.

421

Patienten mit Evans Syndrom und bedrohlichem Verlauf könnten bei Nichtansprechen auf die Primärtherapie mit hochdosierten ivlg behandelt werden	2 C
---	-----

422

423 Autoimmun-Neutropenie

424 In 80% aller Kinder mit Autoimmun-Neutropenie ist eine Spontanbesserung zu erwarten. Nur
425 bei Neutrophilen <0,5 x 10⁹/l, schwerwiegenden Infektionen sowie Nichtansprechen auf
426 G-CSF und Antibiotika weisen Einzelbeobachtungen auf einen möglichen Effekt von
427 hochdosierten ivlg hin [9, 19, 20, 25, 131].

428 Dosierung

429 Ivlg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 4 Tage, wöchentlich für 4 Wochen.

430

Patienten mit Autoimmun-Neutropenie könnten bei schwerer Neutropenie, bedrohlichen Infektionen und Nichtansprechen auf G-CSF und Antibiotika mit hochdosierten ivlg behandelt werden.	2 C
---	-----

431

432 Pure Red Cell Anämie (PRCA) inkl. Parvo-B19 Aplasie

433 Eine PRCA kann immunbedingt, virusbedingt (Parvo-B19) oder der Beginn eines
434 myelodysplastischen Syndroms sein. Kleine Fallserien zeigen, dass eine hochdosierte ivlg-
435 Therapie bei der immunbedingten PRCA nur bei Patienten, die refraktär auf andere
436 Immunsuppressiva sind, eine Option darstellt, während sie bei immunkompromittierten
437 Patienten mit Parvo-B19-bedingter PRCA als Ersttherapie gewählt werden könnte [19, 20,
438 25, 132].

439 Dosierung

440 Ivlg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage.

441

Bei Patienten mit immunbedingter Pure Red Cell Anämie und Versagen einer immunsuppressiven Therapie sowie bei immunkompromittierten Patienten mit Parvo-B19 assoziierter Pure Red Cell Anämie könnte eine hochdosierte ivlg-Therapie versucht werden.	2 C
---	-----

442

443 Sekundäres, hämophagozytisches Syndrom/Makrophagenaktivierungs-Syndrom

444 Während die primäre, genetisch bedingte, hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
445 mit inzwischen gut beschriebenen Genmutationen einer allogenen Stammzelltransplantation
446 bedarf, stellen die sekundären, hämophagozytischen Syndrome/Makrophagenaktivierungs-
447 Syndrome bevorzugt im Kindesalter lebensbedrohliche Komplikationen einer Infektions-,
448 Autoimmun- oder Tumorkrankheit dar. Obwohl nur begrenzte Fallberichte und eine
449 retrospektive Studie mit einer Ansprechrate von ca. 30% vorliegen, könnten hochdosierte
450 ivlg bei dem Virus-assoziierten, hämophagozytischen Syndrom (VAHS) zusammen mit
451 anderen Therapeutika (Kortikosteroide, Chemotherapien, Virustatika) in lebensbedrohlichen
452 Situationen gegeben werden [19, 20, 25, 133–136].

453 Dosierung

454 Ivlg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 4 Tage.

455

Patienten mit Virus-assoziierten hämophagozytischen Syndromen (VAHS) könnten in lebensbedrohlichen Situationen im Rahmen eines gesamttherapeutischen Konzeptes hochdosierte ivlg erhalten.	2 C
--	-----

456

457 Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) und Thrombotisch-Thrombozytopenische-Purpura
458 (TTP)

459 Internationale Leitlinien kommen bei diesen Erkrankungen zu unterschiedlichen Schlüssen
460 [9, 19, 20, 25]. Einzelfallbeschreibungen, retrospektive Analysen und Fallkontroll- sowie
461 nicht-randomisierte Studien bieten gegenüber Standardtherapien
462 (Frischplasma/Plasmapherese bei TTP, Support/Dialyse bei HUS) keinen Hinweis, dass
463 ivlg-Gaben eine Ersttherapie von HUS/TTP bei Kindern und Erwachsenen darstellen. Bei
464 Versagen der Ersttherapie könnten hochdosierte ivlg-Gaben in lebensbedrohlichen
465 Situationen versucht werden [20].

Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom oder thrombotisch-thrombozytopenische-Purpura könnten bei schweren Verläufen nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen im Rahmen eines gesamttherapeutischen Konzeptes hochdosierte ivlg erhalten.	2 C
---	-----

467

468 Gerinnungsfaktorinhibitor

469 Eine hochdosierte ivlg-Therapie wird bei Patienten mit Antikörpern gegen
 470 Gerinnungsfaktoren nicht als Standardtherapie empfohlen. Sie könnte nur in Einzelfällen bei
 471 Versagen der Standardtherapien im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes und in
 472 spezialisierten Zentren zur Vermeidung lebensbedrohlicher bzw. Gliedmaßen gefährdender
 473 Blutungen Anwendung finden [9, 19, 20, 25, 137–142].

474 Beim seltenen Fall der durch IgG-Antikörper oder -Paraproteine (IgG-MGUS) erworbenen
 475 von-Willebrand-Erkrankung (VWE) sind ivlg wirksam. Eine Stabilisierung des endogenen
 476 Faktorspiegels kann über einige Tage erreicht werden [139, 141–143].

477 Dosierung

478 Ivlg 1 g/kg KG für 2 Tage und evtl. Wiederholung.

479

Bei Patienten mit Antikörpern gegen Gerinnungsfaktoren könnten hochdosierte ivlg bei Versagen der Standardtherapien und bedrohlichen Blutungen in einem Spezialzentrum versucht werden.	2 C
Bei Patienten mit erworbener, IgG-Antikörper/Paraprotein vermittelter von-Willebrand-Erkrankung sollten hochdosierte ivlg gegeben werden.	1 C

480

481 Persistierende Heparin-induzierte Thrombozytopenie

482 Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie ist als unerwünschte Arzneimittelwirkung
 483 bekannt, die durch Antikörper gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Polyanionen
 484 verursacht wird. Diese Immunreaktion kann auch als Autoimmunerkrankung auftreten und
 485 wird als Autoimmun-HIT bezeichnet. Diese wird entweder durch die Gabe von Heparin
 486 ausgelöst oder durch bakterielle Polyanionen oder Freisetzung von RNA und DNA, die dann
 487 mit PF4 Komplexe bilden. Die Antikörper bei Autoimmun-HIT binden unabhängig von
 488 Polyanionen an PF4, vernetzen mehrere PF4 Moleküle, bilden Immunkomplexe, die dann
 489 eine prothrombotische Situation auslösen und mit und zu Thrombozytopenie und hoher
 490 Gefahr für neue thromboembolischen Komplikationen führen [144]. Betroffene Patienten
 491 müssen in therapeutischer Dosierung antikoaguliert werden mit einem alternativen (nicht
 492 Heparin) Antikoagulation behandelt werden. Hierunter normalisieren sich die
 493 Thrombozytenzahlen in der Regel. Persistiert die Thrombozytopenie trotzdem für mehr als
 494 10 Tage kann der Mechanismus durch die Gabe von ivlgG 1g/kg KG pro Tag an 2
 495 aufeinanderfolgenden Tagen unterbrochen werden [145].

496 Dosierung

497 Ivlg 1 g/kg KG für 2 Tage.

498

Bei der persistierenden Heparin-induzierten Thrombozytopenie könnte mit ivlgG als zusätzlicher Therapie zur Antikoagulation der Mechanismus der Autoimmun-Heparin-induzierten Thrombozytopenie unterbrochen werden.	2 C
---	-----

499

500 Organtransplantation und -Abstoßung

501 Hochdosis ivlg gelten unter Berücksichtigung der vorliegenden Studien, Konsensus-
502 Statements und internationalen Leitlinien als Teil einer Standardtherapie (\pm Rituximab,
503 Plasmapherese u.a.) für sensibilisierte Transplantatempfänger zur Verbesserung der
504 Transplantationsaussicht, unmittelbar vor und nach Organtransplantation bei Nachweis
505 spenderspezifischer Antikörper und bei akuter oder chronischer Antikörper-vermittelter
506 Organabstoßung speziell auch bei Kontraindikation für andere Immunsuppressiva [9, 19, 25,
507 146–149].

508 Dosierung:

509 Bei Transplantat-Empfängern mit spenderspezifischen Antikörpern:

510 Ivlg bis 2 g/kg KG (max. 140 g) in einer Gabe unmittelbar vor und nach Transplantation,
511 gefolgt von 2 g/kg KG (Gesamtdosis) gesplittet in 0,1 bis 0,5 g/kg KG über die folgenden 8
512 Wochen.

513 Bei Antikörper-vermittelter akuter Abstoßung:

514 Ivlg bis 2 g/kg KG (max. 140 g) in einer Gabe, gefolgt von bis zu 2 g/kg KG (Gesamtdosis)
515 gesplittet in 0,1 bis 0,5 g/kg KG über die folgenden 8 Wochen.

516 Bei Antikörper-vermittelter chronischer Abstoßung

517 Ivlg bis 2 g/kg KG (Gesamtdosis) gesplittet in 0,1 bis 0,5 g/kg KG über 4 Wochen nach
518 Plasmapherese.

519

Patienten sollen im Rahmen eines Gesamtkonzeptes zur Vermeidung einer Antikörper-vermittelten Organtransplantat-Abstoßung hochdosierte ivlg in einem spezialisierten Zentrum erhalten.	1 A
--	-----

520

521 Sepsis, septischer Schock und Toxic Shock Syndrom (TSS)

522 Die Datenlage ist kontrovers, nachdem frühere Studien und Meta-Analysen einen positiven
523 Effekt von ivlg bei der Sepsis im Erwachsenen- und Kindes-Alter beschrieben haben [150].
524 Auch in der Behandlung der Neugeborenen-Sepsis wurde ein signifikanter, therapeutischer
525 Benefit angenommen [50, 151], nicht hingegen in der Infektionsprophylaxe bei Früh- und
526 Neugeborenen [65, 152, 153].

527 Die Leitlinie der International Sepsis Campaign [154, 155], zwei AWMF-Leitlinien [154,
528 156], drei internationale Leitlinien [9, 19, 25] sowie fünf neuere Meta-Analysen und Reviews
529 [157–161] kommen zu differenzierteren Empfehlungen. So ergibt sich eine Indikation für ivlg
530 bei Patienten mit TSS, Streptokokken- oder Staphylokokken-Nachweis und
531 lebensbedrohlichem Verlauf trotz Antibiotika/Supportiva, und zwar bei Erwachsenen
532 deutlicher als bei Kindern [9, 19, 25, 154, 156, 158, 159].

533 Für eine sonstige therapeutische oder prophylaktische Anwendung von polyklonalen ivlg
534 bei Sepsis gibt es keine gesicherten Hinweise, wie eine Cochrane-Analyse von 25
535 randomisierte Studien für alle Altersstufen feststellt [161]. Dies gilt nach der Plazebo-
536 kontrollierten INIS-Studie mit 3493 Patienten [162] und einer Cochrane-Analyse mit neun
537 Studien und 3973 Patienten [163] auch für Neugeborene.

538 Dosierung

539 Ivlg 2,0 g/kg KG einmalig.

540

Patienten mit Toxic Shock Syndrom und Keim-/Toxinnachweis mit lebensbedrohlichem Verlauf trotz adäquater Therapie können ivlg erhalten.	2 B
---	-----

541

542 Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)

543 Hochdosierte Immunglobuline blockieren die Fas-medierte Keratinozytolyse in vitro und in
 544 vivo [164–167]. Sechs internationale Leitlinien [9, 19, 25, 165, 168, 169] sowie sechs Meta-
 545 Analysen und Reviews [167, 170–174] kommen nach Studienlage zu einer
 546 widersprüchlichen Einschätzung hinsichtlich der generellen Gabe von hochdosierten ivlg mit
 547 und ohne Kortikosteroiden bei Patienten mit dieser Medikamenten-induzierten und
 548 lebensbedrohlichen Komplikation. Am ehesten besteht Einigkeit zur Therapieempfehlung bei
 549 Patienten mit einem raschen Hautbefall von >10% der Körperoberfläche (KOF),
 550 bedrohlichem Verlauf und Fehlen/Kontraindikation einer alternativen, evidenzbasierten
 551 Therapie, wenn ausreichend hohe Dosen gegeben werden [19, 25, 165, 167].

552 Dosierung

553 Ivlg 2 g/kg KG in einer Dosis oder 3 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 3 bis 5 Tage, mit
 554 möglichst frühem Beginn nach Diagnosestellung

555

Patienten mit toxischer epidermaler Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom können bei kritischem Haut- und Krankheitsverlauf sowie Fehlen einer alternativen Therapie mit hochdosierten ivlg behandelt werden.	2 B
---	-----

556

557 Bullöse Hauterkrankungen

558 Bei dieser Gruppe von Autoimmunerkrankungen der Haut ist die Studienlage ebenfalls
 559 begrenzt. Danach empfehlen die einzige randomisierte, Plazebo-kontrollierte, Doppelblind-
 560 Studie [175], internationale Leitlinien, Meta-Analysen und Reviews [9, 25, 165, 176–180], als
 561 auch eine AWMF-Leitlinie [181] hochdosierte ivlg Langzeittherapien für Patienten mit
 562 bullösem Pemphigoid, Pemphigus vulgaris/foiaceus, Epidermolysis bullosa acquisita und
 563 Schleimhautpemphigoid (CP, MMP), und zwar in schweren Fällen und mit Resistenz oder
 564 Kontraindikation für Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva/Rituximab.

565 Dosierung

566 Ivlg 2 g/kg KG(Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage, alle 4 Wochen bis zur
 567 Besserung/Remission.

568

Patienten mit bullösen Autoimmunerkrankungen der Haut können in schweren Fällen mit Resistenz/Kontraindikation für andere Immunsuppressiva hochdosierte ivlg erhalten.	2 B
--	-----

569

570 Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Einschlusskörpermyositis (IBM)

571 Bei dieser Gruppe von Autoimmunerkrankungen ergeben sich nach Studienlage Evidenzen
 572 zum Langzeiteinsatz von hochdosierten ivlg. So kommen eine Plazebo-kontrollierte
 573 Doppelblindstudie [182], eine Cochrane-Analyse [183], internationale und nationale Leitlinien
 574 und Reviews [9, 19, 25, 165, 179, 184–189], als auch eine Stellungnahme des
 575 Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [190, 191] zu dem Schluss, dass bei
 576 Patienten mit diesen inflammatorischen Myopathien und signifikanter Muskelschwäche oder
 577 Schluckbeschwerden eine Off-Label Indikation für hochdosierte ivlg als Zweittherapie bei
 578 Nichtansprechen auf Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva, bei fulminanten
 579 Verläufen ggf. auch als Ersttherapie, gegeben ist. Dies trifft ebenfalls für die
 580 paraneoplastische und juvenile Form zu. Erste Hinweise zeigen, dass auch die wöchentliche
 581 sclg-Gabe eine Alternative zur ivlg-Gabe bei diesen Erkrankungen darstellen kann [34].

582 Dosierung

583 Ivlg 2 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage, alle 4 bis 6 Wochen für wenigstens
 584 6 Monate, bei Ansprechen Verlängerung bis 18 Monate als adjuvante Therapie.

Patienten mit inflammatorischen Myopathien sollten ivlg als primäre oder sekundäre Lanzeittherapie bei signifikanter Muskelschwäche oder Schluckbeschwerden im Rahmen eines immunsuppressiven Gesamtkonzeptes erhalten.	2 A
---	-----

586

587 Myasthenia gravis (MG) und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)

588 Die Klassifikation des autoimmunologischen Myasthenie-Syndromes ist im Fluss. Der
 589 Einsatz von ivlg ist als Alternative zur Plasmapherese bei den meisten Patienten mit
 590 Myasthenia gravis (AChR- oder Musk-positiv), auch der sog. seronegativen Myasthenia
 591 gravis, und dem Lambert-Eaton-Myasthenie- Syndrom (LEMS) wirksam. Dabei ist das
 592 therapeutische Gesamtkonzept fallindividuell zu beachten. Nach Studien, Reviews und
 593 internationalen Leitlinien besteht eine Indikation vor allem bei myasthenischen Krisen, vor
 594 Operationen/Thymektomie und fortgeschrittener Erkrankung mit bulbärer oder
 595 respiratorischer Symptomatik sowie als Erhaltungstherapie bei moderaten bis schweren
 596 Formen, wenn alternative Therapien versagen oder kontraindiziert sind [19, 25, 192–199],
 597 oder auch in der besonderen Situation einer Schwangerschaft [200]. Gleiches gilt mit
 598 Einschränkungen wegen fehlender, substanzialer Studien auch für die juvenile Myasthenia
 599 gravis [201].

600 Gestützt werden diese Aussagen durch Cochrane-Analysen zur MG [202] und zum LEMS
 601 [203], eine nationale Leitlinie [204] und eine Stellungnahme des Bundesinstituts für
 602 Arzneimittel und Medizinprodukte [47, 205].

603 Für sclg fehlen noch substanziale Studien. Sie könnten aber zukünftig für das chronische
 604 Management eine Alternative darstellen [32, 33].

605 Dosierung

606 Bei myasthenischer Krise und vor Operationen/Thymektomie ivlg 1 bis 2 g/kg KG
 607 (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage. Als Erhaltungstherapie ivlg Induktionsdosis 1 bis 2
 608 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage, dann 0,4 bis 1 g/kg KG alle 4 bis 6
 609 Wochen.

610

Bei Patienten mit seronegativer und antikörperpositiver Myasthenia gravis sowie Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom sollten im Falle einer krisenhaften Verschlechterung, vor Operationen oder in Sonderfällen (Schwangerschaft, Kontraindikation für alternative Therapien) ivlg angewandt werden.	2 A
--	-----

611

612 Rezidivierend remittierende Multiple Sklerose (RRMS)

613 Bei dieser Verlaufsform der Multiplen Sklerose (MS) liegen Daten und Bewertungen [83, 86,
 614 206–214] vor, die im Vergleich zu zugelassenen Standardtherapien in internationalen
 615 Leitlinien [9, 25] und Meta-Analysen [215, 216] aufgrund diskrepanter Ergebnisse bzw. nicht
 616 immer hochwertiger Studien kritisch gesehen werden.

617 So kommt eine in Überarbeitung befindliche, nationale Leitlinie [217], eine Bewertung des
 618 Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [218] sowie eine Stellungnahme des
 619 Paul-Ehrlich-Instituts [219] zu der Feststellung, dass eine ivlg Therapie lediglich im Rahmen
 620 eines Gesamtkonzeptes bei Nichtansprechen oder Kontraindikation bezüglich zugelassener
 621 Standardtherapien sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit [220–225] indiziert ist.

622 Dosierung

623 Induktionstherapie: ivlg 1 bis 2 g/kg (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage.
 624 Erhaltungstherapie: Ivlg 0,4 bis 1 g/kg KG alle 4 bis 6 Wochen.

625

Bei der rezidivierend remittierenden Multiple Sklerose sollten hochdosierte ivIg nur bei Kontraindikation oder Nichtansprechen einer zugelassenen Standard-Therapie sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes zur Anwendung kommen.	2 A
--	-----

626

627 Sonstige, seltene, neurologische Erkrankungen mit Off-Label-Use von
628 Immunglobulinen *

629

630 Hier erfolgen nur cursorische Hinweise. In allen Fällen handelt es sich um
631 Einzelfallentscheidungen auf Basis des angegebenen Evidenzgrades. Zu Details und ggf. Ig-
632 Dosierung und -Applikationsform wird auf Fachliteratur verwiesen.

633

Stiff-Person-Syndrom (Synonym: Stiff-Man-Syndrom) [9, 19, 25, 226–229]	2 B
Skleromyxödem (mit peripherer Neuropathie) [25, 230–233]	2 C
Sjögren Syndrom assoziierte Neuropathie [25, 234, 235]	2 C
Paraprotein-assoziierte demyelinisierende Neuropathie (IgM, IgG oder IgA) [9, 19, 25, 236, 237]	2 B
Epileptische Enzephalopathie des Kindesalters [9, 19, 25, 238, 239]	2 B
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom [9, 19, 25, 240, 241]	2 C
Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) [9, 19, 25, 242–244]	2 C
Antikörper vermittelte Autoimmun-Enzephalitis (AMAE) [9, 19, 25, 19]	2 C
Pädiatrische autoimmun-neuropsychiatrische Störung mit Streptokokken Infektion (PANDAS, PANS) [9, 25, 245]	2 C
Rasmussen Enzephalitis [9, 19, 25, 244]	2 C
Susac Syndrom [25]	2 C
Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) [9, 25]	2 C
Autoimmun Retinopathie (AIR) [9]	2 C

634

635 Sonstige, seltene Erkrankungen mit Off-Label-Use von Immunglobulinen*

* vgl. Abschnitt 0.4

* vgl. Abschnitt 0.4

636 Hier erfolgen ebenfalls nur cursorische Hinweise. In allen Fällen handelt es sich um
 637 Einzelfall-Entscheidungen auf Basis des angegebenen Evidenzgrades. Zu Details und ggf.
 638 Ig-Dosierung und -Applikationsform wird auf Fachliteratur verwiesen.

639

ANCA-assoziierte Vaskulitiden [9, 246, 247]	2 C
Kongenitaler Herzblock [25]	2 C
Katastrophisches Antiphospholipid Syndrom (CAPS) [9, 19, 25]	2 C
Systemisches Kapillarleck-Syndrom [25, 248–255]	2 C
HabitueLLer Abort [9, 256–261]	2 B

640

641 9.5.5 Indikationen für spezifische (angereicherte) Immunglobuline

642 Für spezifische Immunglobuline wird auf die jeweils aktuellen Veröffentlichungen des Paul-
 643 Ehrlich-Instituts und der STIKO am Robert Koch Institut verwiesen [262, 263]

644 Ausführungen zur Anwendung spezifischer Immunglobuline zur Rhesus-Prophylaxe
 645 finden sich in Tabelle 9.5.5.1.

646

647 Tab. 9.5.5.1: Anwendung spezifischer Immunglobuline zur Rhesus(D)-Prophylaxe

Zielgruppe/Indikationen/ Art der Exposition	Präparat	Gegenwärtige Beurteilung der Indikation
RhD-negative(dd) Frauen		
• nach Geburt eines RhD-positiven Kindes	Anti-D imlg	vorgeschriebene postpartale Prophylaxe
• während der Schwangerschaft	Anti-D imlg	präpartale Prophylaxe
• bei Aborten, nach Interruptio, nach Extrauterin gravidität, nach Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelschnurpunktion, bei Blutung in der Schwangerschaft, nach Wendungsoperationen, nach Ausräumung einer Blasenmole, bei Placenta praevia	Anti-D imlg	vorgeschriebene Prophylaxe

Zielgruppe/Indikationen/ Art der Exposition	Präparat	Gegenwärtige Beurteilung der Indikation
Rh(D)-inkompatible Erythrozyten-Fehltransfusion; Granulozytentransfusion Prophylaxe der Immunisierung gegen D bei RhD-negativen (dd) Empfängern RhD- positiver Erythrozytenkonzentrate bzw. Granulozytenkonzentrate	Anti-D ivlg	Einzelfälle, wenn Anti-D-Bildung verhindert werden muss, insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter. Entfällt bei Notfalltransfusionen
RhD-positive Thrombozytentransfusion bei RhD-negativen (dd) Frauen	Anti-D ivlg	
Idiopathische bzw. autoimmun thrombozytopenische Purpura (ITP)	Anti-D ivlg, Anti-D subkutan	Zweitlinien-Therapie nach ivlg. Unwirksam bei Splenektomierten [264–268]. Hämolyse, Hämoglobinurie beachten [265, 269]!

648

649 9.5.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

650 Die Gabe von ivlg oder imlg ist kontraindiziert beim selektiven IgA-Mangel und klinisch
651 relevanten, aktuell nachweisbaren IgE Antikörpern gegen IgA. Diese Patienten können
652 allerdings ohne Gefährdung mit sclg oder nach Blockade der Antikörper mit ivlg substituiert
653 werden [9, 10, 270, 271].

654 Die gleichzeitige parenterale Gabe von Immunglobulinen und attenuierten
655 Lebendvakzinen (Masern, Röteln, Mumps, Varizellen, Gelbfieber) kann zu einer Störung der
656 aktiven Antikörperbildung führen. Ein Abstand von zwei Wochen zwischen der Ig-Gabe und
657 der Impfung ist einzuhalten. Dosisrichtlinien und Angaben der Hersteller sind zu beachten,
658 besonders bei Gabe spezifischer Immunglobuline.

659

Hinweis:

Unterdosierte Gaben von sc/imlg oder ivlg ohne klare Indikation sind immer kontraindiziert,
da sie nicht zu wirksamen Antikörperkonzentrationen führen.

Insbesondere gilt die im Gabe von Immunglobulinen als Substitutionstherapie, v.a. beim
Erwachsenen als obsolet, da die therapeutisch notwendige Dosierung nicht erreicht wird.
(Beispiel: 10 ml 16%iges sc/imlg \approx 1,6 g IgG, d.h. \leq 2% des Gesamtkörperpools von 1 g/kg
KG bei Erwachsenen).

660 9.6 Unerwünschte Wirkungen

661 s. auch Kap. 11

662 In 5 bis 15 % der ivlg-Infusionen kommt es, meist durch zu schnelle Gabe, zu leichteren
663 Reaktionen, wie Rücken- oder Bauchschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Fieber und
664 Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Hautreaktionen, selten zu
665 anaphylaktischen Reaktionen, die durch Pausierung, Verlangsamung der Infusion oder
666 Prämedikationen beherrscht werden können. Zudem muss durch immunmodulatorische
667 Effekte, spezifische Antikörper oder Begleitstoffe in den Ig-Präparaten mit kritischeren,
668 unerwünschten Wirkungen gerechnet werden [18, 272–275]. Hierzu gehören vor allem bei

669 hoher Dosierung, älteren Patienten, Autoimmun- oder anderen Vorerkrankungen:
670 Hämolyse, embolische Ereignisse, z. B. Herz- und Hirninfarkte, Lungenembolien,
671 Beinvenenthrombosen, renale tubuläre Nekrosen, Nierenversagen und diabetische
672 Entgleisungen durch Zuckerbestandteile in den Präparaten, eine akute Polyradikulitis, z. B.
673 bei CIDP [276].

674 Die gelegentlich bei zu rascher oder zu hoch dosierter Infusion von ivlg auftretende, meist
675 vollständig reversible sog. aseptische Meningitis [277–279] mit Kopfschmerzen,
676 Nackensteife, Erbrechen und Fieber stellt keine Kontraindikation gegen eine weitere
677 Infusionstherapie dar. Allerdings ist eine Unterbrechung anzuraten, da auch eine
678 Pachymeningitis unter ivlg beobachtet wurde [280]. Empfohlen werden eine langsamere
679 Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Wechsel auf ein niedriger konzentriertes oder
680 anderes ivlg-Präparat. Es ist nicht geklärt, ob es sich um eine Sonderform der „drug induced
681 aseptic meningitis“ (DIAM) handelt; eher sind die Fc-Konzentration oder andere
682 immunologische Mechanismen denkbar [281]

683 Bei scIg-Gaben stehen vor allem die Lokalreaktionen an den Injektionsstellen im
684 Vordergrund [9, 275].

685 9.7 Dokumentation

686 Für humane Immunglobuline besteht patienten- und produktbezogene
687 Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz. Die Daten zur
688 Rückverfolgung sind 30 Jahre zu archivieren.

689 9.8 Literatur

690 1. Radosevich M, Burnouf T: Intravenous immunoglobulin G: trends in production
691 methods, quality control and quality assurance. Vox Sang 2010; 98(1): 12–28.

692 2. Barahona Afonso AF, João CMP: The Production Processes and Biological Effects of
693 Intravenous Immunoglobulin. Biomolecules 2016; 6(1): 15.

694 3. European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use
695 (CHMP): Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and
696 intramuscular administration (2015). EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1.
697 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous-intramuscular-administration_en.pdf (last accessed
698 on 22 August 2019).
699

700 4. European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use
701 (CHMP): Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous
702 administration (IVlg). EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev. 5.
703 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf (last accessed on 22
704 August 2019).
705

706 5. Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, 5. Nachtrag: Amtliche deutsche Ausgabe (Ph.
707 Eur. 9.5). 1st ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 2019.

708 6. Farrugia A, Quinti I: Manufacture of Immunoglobulin Products for Patients with Primary
709 Antibody Deficiencies – The Effect of Processing Conditions on Product Safety and
710 Efficacy. Front. Immunol. 2014; 5(976–9): 1113.

711 7. Park DH, Kang GB, Kang DE, et al.: A new manufacturing process to remove
712 thrombogenic factors (II, VII, IX, X, and XI) from intravenous immunoglobulin gamma
713 preparations. Biologicals 2017; 45: 1–8.

714 8. Łaguna P, Gołębiowska-Staroszczyk S, Trzaska M, Grabarczyk M, Matysiak M:
715 Immunoglobulins and their use in children. Adv Clin Exp Med 2015; 24(1): 153–9.

- 716 9. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al.: Update on the use of immunoglobulin in human
717 disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3S): S1-S46.
- 718 10. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM: Substitution therapy in
719 immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous
720 immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003; 61(6): 213–7.
- 721 11. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S: Long-term use of IgA-
722 depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J*
723 *Clin Immunol* 1993; 13(4): 272–8.
- 724 12. Wasserman RL: Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from
725 subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol* 2012; 32(6): 1153–
726 64.
- 727 13. Bonilla FA: Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or
728 subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4): 803-19, ix.
- 729 14. Paul-Ehrlich Institut: Liste der in Deutschland zugelassenen Plasmapräparate.
730 [www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/blutkomponenten-zur-](http://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/blutkomponenten-zur-transfusion/plasmen/plasmen-node.htm)
731 [transfusion/plasmen/plasmen-node.htm](http://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/blutkomponenten-zur-transfusion/plasmen/plasmen-node.htm) (last accessed on 14 August 2019).
- 732 15. Nimmerjahn F, Ravetch JV: The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG
733 paradox. *J Exp Med* 2007; 204(1): 11–5.
- 734 16. Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory
735 diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 747–55.
- 736 17. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV: Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G
737 resulting from Fc sialylation. *Science* 2006; 313(5787): 670–3.
- 738 18. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F: Intravenous immunoglobulins in dermatology. Part 1:
739 biological mechanisms and methods of administration. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(5): 513–
740 7.
- 741 19. Wimperis J, Lunn M, Jones Aea: Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to
742 second edition.
743 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf)
744 [file/216671/dh_131107.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf) (last accessed on 22 August 2019).
- 745 20. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al.: Guidelines on the use of intravenous immune
746 globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2 Suppl 1): S9-56.
- 747 21. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Lieferengpässe für
748 Humanarzneimittel in Deutschland (ohne Impfstoffe): 82019).
749 <http://lieferengpass.bfarm.de/ords/f?p=30274:2:13274701579889:NO::> (last accessed on 22
750 August 2019).
- 751 22. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, Misbah S, Spaeth P, Chapel H: Immunomodulatory
752 therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at
753 home. *J Clin Immunol* 2010; 30 Suppl 1: S84-9.
- 754 23. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H: Infection outcomes
755 in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to
756 immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1354-1360.e4.
- 757 24. Gelfand EW: Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases.
758 *N Engl J Med* 2012; 367(21): 2015–25.
- 759 25. National Blood Authority Australia: Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in
760 Austria: Version 3.1.1. <https://www.criteria.blood.gov.au/CheckEligibility> (last accessed on 22
761 August 2019).

- 762 26. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jager B, Schmidt RE: Patients' Attitude to
763 Subcutaneous Immunoglobulin Substitution as Home Therapy. *J Clin Immunol* 2006; 26(4):
764 400–5.
- 765 27. Högy B, Keinecke H-O, Borte M: Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin
766 treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory
767 health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 6(1): 24–9.
- 768 28. Gardulf A: Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of
769 the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21(2): 105–16.
- 770 29. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al.: Children and adults with primary antibody
771 deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin
772 Immunol* 2004; 114(4): 936–42.
- 773 30. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J: The comparison
774 of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement
775 therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20(2): 94–100.
- 776 31. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: Home-
777 based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in
778 treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin
779 Immunol* 2012; 32(6): 1180–92.
- 780 32. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA: Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia
781 gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology* 2017; 89(11): 1135–41.
- 782 33. Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, Cowan J, Chardon JW: Subcutaneous
783 Immunoglobulin Therapy in the Chronic Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective
784 Cohort Study. *PLoS ONE* 2016; 11(8): e0159993.
- 785 34. Danieli MG, Gelardi C, Pedini V, Moretti R, Gabrielli A, Logullo F: Subcutaneous IgG in
786 immune-mediate diseases: proposed mechanisms of action and literature review.
787 *Autoimmun Rev* 2014; 13(12): 1182–8.
- 788 35. Lee D-H, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R: Subcutaneous
789 immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating
790 polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37(3): 406–9.
- 791 36. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al.: International Union of Immunological
792 Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of
793 Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38(1): 96–128.
- 794 37. McCusker C, Upton J, Warrington R: Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin
795 Immunol* 2018; 14(Suppl 2): 61.
- 796 38. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie (Federführung): S3 Leitlinie
797 Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF Registernummer 189-001.
798 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/189-001.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 799 39. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A: A Comparative Study of
800 Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with
801 Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev
802 Clin Immunol* 2016; 12(5): 595–602.
- 803 40. Song J, Zhang L, Li Y, et al.: 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with
804 primary immunodeficiency diseases: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2015; 25(2):
805 457–64.
- 806 41. Patel NC: Individualized immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary
807 humoral immunodeficiency disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(6): 583–8.

- 808 42. Langereis JD, van der Flier M, Jonge MI de: Limited Innovations After More Than 65
809 Years of Immunoglobulin Replacement Therapy: Potential of IgA- and IgM-Enriched
810 Formulations to Prevent Bacterial Respiratory Tract Infections. *Front Immunol* 2018; 9: 1925.
- 811 43. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al.: Active vaccination in patients with common
812 variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007; 124(3): 294–303.
- 813 44. Borte M, Schille R, Hunkert F, Braun L: IgG-Subklassendefekte: Klinische Relevanz
814 und Aspekte des Einsatzes von intravenösen Immunglobulinen. *Transfus Med Hemother*
815 2004; 23(4): 98–103.
- 816 45. Smith T, Cunningham-Rundles C: Primary B-cell immunodeficiencies. *Human*
817 *Immunology* 2019; 80(6): 351–62.
- 818 46. Albin S, Cunningham-Rundles C: An update on the use of immunoglobulin for the
819 treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014; 6(10): 1113–26.
- 820 47. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
821 Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35 c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von
822 Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose: (2010).
823 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
824 [flabel/Bewertungen/IVIg_MS.pdf?__blob=publicationFile&v=6](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of) (last accessed on 22 August
825 2019).
- 826 48. Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency
827 diseases. *N Engl J Med* 1991; 325(2): 110–7.
- 828 49. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
829 Off-Label Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS zu „Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei
830 HIV/AIDS im Erwachsenenalter“: (2010).
831 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
832 [flabel/Bewertungen/Ivlg_bei_HIV.pdf?__blob=publicationFile&v=6](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of) (last accessed on 22
833 August 2019).
- 834 50. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al.: Use of intravenous immunoglobulin in
835 human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency
836 Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin*
837 *Immunol* 2006; 117(4 Suppl): S525-53.
- 838 51. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE: Enteroviruses in X-
839 Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. *J Allergy Clin Immunol*
840 *Pract* 2016; 4(6): 1059–65.
- 841 52. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O:
842 Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell
843 transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4): CD006501.
- 844 53. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O:
845 Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma:
846 systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(5): 764–72.
- 847 54. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O:
848 Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review
849 and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 770–81.
- 850 55. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG: Randomised trial of
851 intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple
852 myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma.
853 *Lancet* 1994; 343(8905): 1059–63.
- 854 56. Gamm H, Huber C, Chapel H, Lee M, Ries F, Dicato MA: Intravenous immune globulin
855 in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(Suppl 1): 17–20.

- 856 57. Benbrahim O, Viallard J-F, Choquet S, et al.: The use of octagam and gammanorm in
857 immunodeficiency associated with hematological malignancies: a prospective study from 21
858 French hematology departments. *Hematology* 2019; 24(1): 173–82.
- 859 58. Gale RP, Chapel HM, Bunch C, et al.: Intravenous immunoglobulin for the prevention
860 of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J*
861 *Med* 1988; 319(14): 902–7.
- 862 59. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, et al.: A multicenter, randomized, double-blind
863 comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-
864 host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow*
865 *Transplant* 2001; 28(2): 187–96.
- 866 60. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ, et al.: A controlled trial of long-term administration
867 of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease
868 after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery.
869 *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2(1): 44–53.
- 870 61. Sullivan JL, Luzuriaga K: The changing face of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med*
871 2001; 345(21): 1568–9.
- 872 62. Pastori D, Esposito A, Mezzaroma I: Immunomodulatory effects of intravenous
873 immunoglobulins (IVIGs) in HIV-1 disease: a systematic review. *Int Rev Immunol* 2011;
874 30(1): 44–66.
- 875 63. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
876 Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von
877 Intravenösem Immunglobulin G (IVIG) im Anwendungsgebiet Multifokale Motorische
878 Neuropathie (MMN): (2009).
879 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
880 [flabel/Bewertungen/IVIG_MMN.pdf?__blob=publicationFile&v=7](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of) (last accessed on 22 August
881 2019).
- 882 64. Deutsche AIDS-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie HIV-Therapie in der
883 Schwangerschaft und bei HIV exponierten Neugeborenen. AWMF Register-Nr. 055/002.
884 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-002.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 885 65. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS: Intravenous immune globulins: an update for
886 clinicians. *Transfusion* 2003; 43(10): 1460–80.
- 887 66. Bayry J, Bayary J, Dasgupta S, et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune
888 disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol* 2006;
889 6(4): 528–34.
- 890 67. Sala TP, Crave J-C, Duracinsky M, et al.: Efficacy and patient satisfaction in the use of
891 subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune
892 neuromuscular diseases. *Autoimmun Rev* 2018; 17(9): 873–81.
- 893 68. Schoettler ML, Graham D, Tao W, et al.: Increasing observation rates in low-risk
894 pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and
895 management plan (SCAMP®). *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(5): e26303.
- 896 69. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (Federführung): S2k Leitlinie
897 Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes – und Jugendalter. AWMF Register
898 Nr. 086/001. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-001.html> (last accessed on 22
899 August 2019).
- 900 70. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, et al.: Intravenous immunoglobulin vs
901 observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood*
902 2018; 132(9): 883–91.

- 903 71. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, Haas M de, Bruin MCA: Clinical and
904 laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review
905 and meta-analysis. *Blood* 2014; 124(22): 3295–307.
- 906 72. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C: Corticosteroids versus
907 intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in
908 children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*
909 2005; 147(4): 521–7.
- 910 73. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G: Medical treatments for
911 idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*
912 2009(4): CD007722.
- 913 74. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA: The American
914 Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune
915 thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190–207.
- 916 75. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.: International consensus report on the
917 investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):
918 168–86.
- 919 76. Qin Y-H, Zhou T-B, Su L-N, Lei F-Y, Zhao Y-J, Huang W-F: The efficacy of different
920 dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a
921 meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21(8): 713–
922 21.
- 923 77. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al.: Intravenous immunoglobulin for the
924 treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):
925 CD004000.
- 926 78. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al.: A single intravenous infusion of gamma
927 globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N*
928 *Engl J Med* 1991; 324(23): 1633–9.
- 929 79. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al.: Kawasaki disease: guidelines of the
930 Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical
931 expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 102.
- 932 80. Liu Y-C, Lin M-T, Wang J-K, Wu M-H: State-of-the-art acute phase management of
933 Kawasaki disease after 2017 scientific statement from the American Heart Association.
934 *Pediatr Neonatol* 2018; 59(6): 543–52.
- 935 81. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, et al.: Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease
936 and the Importance of Early Intervention A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*
937 *Pediatr* 2016; 170(12): 1156–63.
- 938 82. Tsai C-P, Wang K-C, Liu C-Y, Sheng W-Y, Lee T-C: Pharmacoeconomics of therapy
939 for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *J Clin*
940 *Neurosci* 2007; 14(7): 625–9.
- 941 83. Stangel M, Gold R: Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie: Aktuelle
942 Entwicklungen. *Akt Neurol* 2007; 34(6): 342–7.
- 943 84. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT: Evidence-based guideline:
944 intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the
945 Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of
946 Neurology. *Neurology* 2012; 78(13): 1009–15.
- 947 85. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré
948 syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9): CD002063.
- 949 86. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al.: EFNS guidelines for the use of
950 intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the

- 951 use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;
952 15(9): 893–908.
- 953 87. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2e Leitlinie Therapie akuter
954 und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. AWMF-Register-Nr.
955 030/130. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-130.html> (last accessed on 22 August
956 2019).
- 957 88. Gesellschaft für Neuropädiatrie (Federführung): S3 Leitlinie Guillain-Barré Syndrom im
958 Kindes- und Jugendalter. AWMF Register Nr. 022-008.
959 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-008.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 960 89. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al.: Randomized controlled trial of intravenous
961 immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating
962 polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50(2): 195–201.
- 963 90. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH: Treatments
964 for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of
965 systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010369.
- 966 91. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al.: Intravenous immunoglobulin versus
967 intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating
968 polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 493–502.
- 969 92. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J: Plasma exchange for chronic inflammatory
970 demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8): CD003906.
- 971 93. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al.: Randomized controlled trial of IVIg in
972 untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;
973 56(4): 445–9.
- 974 94. Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, et al.: Intravenous immunoglobulin for the
975 treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review
976 and meta-analysis. *Open Med* 2010; 4(3): e154-66.
- 977 95. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, Haan R de, van Schaik IN: Intravenous
978 immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane*
979 *Database Syst Rev* 2013(12): CD001797.
- 980 96. Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, et al.: Safety and tolerability of immune globulin
981 intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol*
982 2010; 67(9): 1082–8.
- 983 97. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ: Therapeutic options for chronic inflammatory
984 demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol* 2014; 14: 26.
- 985 98. Hughes RAC: Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating
986 polyradiculoneuropathy: the ICE trial. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(6): 789–95.
- 987 99. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al.: Subcutaneous immunoglobulin for
988 maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a
989 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(1): 35–
990 46.
- 991 100. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K: Subcutaneous versus intravenous
992 immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017;
993 55(6): 802–9.
- 994 101. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H:
995 Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic
996 inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol*
997 2017; 24(2): 412–8.

- 998 102. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger J-M: Immunosuppressant and
999 immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst*
1000 *Rev* 2015(3): CD003217.
- 1001 103. Leger J-M, Vargas S, Lievens I: Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal
1002 motor neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 248–55.
- 1003 104. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, et al.: A controlled trial of intravenous
1004 immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(4): 321–30.
- 1005 105. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE: Multifocal motor
1006 neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*
1007 2000; 55(9): 1256–62.
- 1008 106. Stangel M, Gold R, Pittrow D, et al.: Treatment of patients with multifocal motor
1009 neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol*
1010 *Disord* 2016; 9(3): 165–79.
- 1011 107. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J: Subcutaneous
1012 versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-
1013 blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009; 16(5): 631–8.
- 1014 108. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, et al.: Antenatal management in fetal and
1015 neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood* 2017; 129(11): 1538–47.
- 1016 109. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussell JB, Murphy MF: Antenatal
1017 interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*
1018 2011(5): CD004226.
- 1019 110. Tanaka H, Haba R, Itoh S, Sakamoto H, Hata T: Prenatal high-dose immunoglobulin
1020 treatment for neonatal hemochromatosis: a case report and review of the literature. *J Obstet*
1021 *Gynaecol Res* 2011; 37(12): 1891–4.
- 1022 111. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, et al.: Treatment of neonatal hemochromatosis with
1023 exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009; 155(4): 566–71.
- 1024 112. Okada N, Ihara Y, Urahashi T, et al.: Antenatal immunoglobulin for prevention of
1025 neonatal hemochromatosis. *Pediatr Int* 2016; 58(10): 1059–61.
- 1026 113. Nicholl MC: Successful pregnancy outcome with the use of antenatal high-dose
1027 intravenous immunoglobulin following previous neonatal death associated with neonatal
1028 haemochromatosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50(4): 403–5.
- 1029 114. Jimenez-Rivera C, Gupta A, Feberova J, Nanassy JA de, Boland MP: Successful
1030 treatment of neonatal hemochromatosis as gestational alloimmune liver disease with
1031 intravenous immunoglobulin. *J Neonatal Perinatal Med* 2014; 7(4): 301–4.
- 1032 115. Hutchings G, Williams O, Sokal E, Wittington PF: Plasmapheresis as an alternative to
1033 high-dose intravenous immunoglobulin in the prevention of gestational alloimmune liver
1034 disease. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(3): 180–3.
- 1035 116. Faas D, Axt-Fliedner R, Zimmer K-P, Heckmann M: Prophylaktische pränatale
1036 Therapie mit intravenösen Immunglobulinen bei Risiko für eine Neonatale Hämochromatose.
1037 *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215(6): 246–9.
- 1038 117. Collardeau-Frachon S, Heissat S, Bouvier R, et al.: French retrospective multicentric
1039 study of neonatal hemochromatosis: importance of autopsy and autoimmune maternal
1040 manifestations. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15(6): 450–70.
- 1041 118. Baruteau J, Heissat S, Broué P, et al.: Transient neonatal liver disease after maternal
1042 antenatal intravenous Ig infusions in gestational alloimmune liver disease associated with
1043 neonatal haemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(5): 629–35.

- 1044 119. Anastasio HB, Grundy M, Birsner ML, Blakemore KJ: Gestational Alloimmune Liver
1045 Disease: A Devastating Condition Preventable With Maternal Intravenous Immunoglobulin.
1046 *Obstet Gynecol* 2016; 128(5): 1092–4.
- 1047 120. Whittington PF, Kelly S, Taylor SA, et al.: Antenatal Treatment with Intravenous
1048 Immunoglobulin to Prevent Gestational Alloimmune Liver Disease: Comparative
1049 Effectiveness of 14-Week versus 18-Week Initiation. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43(3): 218–25.
- 1050 121. van Klink JMM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VEJ, et al.: Immunoglobulins in
1051 Neonates with Rhesus Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Long-Term Outcome in
1052 a Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39(3): 209–13.
- 1053 122. Zwiars C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, Haas M de, Liley HG: Immunoglobulin for
1054 alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3:
1055 CD003313.
- 1056 123. Yang Y, Pan J-J, Zhou X-G, Zhou X-Y, Cheng R, Hu Y-H: The effect of immunoglobulin
1057 treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *Eur*
1058 *Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(18): 3902–10.
- 1059 124. Zwiars C, van der Bom JG, van Kamp IL, et al.: Postponing Early intrauterine
1060 Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe
1061 hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(3): 291.e1-
1062 291.e9.
- 1063 125. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V: High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. *Blut*
1064 1988; 57(4): 163–7.
- 1065 126. Win N, Sinha S, Lee E, Mills W: Treatment with intravenous immunoglobulin and
1066 steroids may correct severe anemia in hyperhemolytic transfusion reactions: case report and
1067 literature review. *Transfus Med Rev* 2010; 24(1): 64–7.
- 1068 127. Miano M: How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*
1069 2016; 172(4): 524–34.
- 1070 128. Zanella A, Barcellini W: Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*
1071 2014; 99(10): 1547–54.
- 1072 129. Coluzzi S, Giona F, Nicolò MC de, et al.: Response of AIHA to high dose intravenous
1073 immunoglobulins in a patient with ovarian teratoma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(6): 531–2.
- 1074 130. Barcellini W: Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert*
1075 *Rev Hematol* 2015; 8(5): 681–91.
- 1076 131. Getta B, Ponniah G, Ling S: Intravenous immunoglobulin induces short-term reversal of
1077 drug-induced autoimmune neutropenia. *Transfus Med* 2015; 25(5): 347–8.
- 1078 132. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al.: Intravenous immunoglobulin therapy for pure
1079 red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10
1080 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 968–77.
- 1081 133. Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E: Profile of
1082 hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Indian*
1083 *J Pediatr* 2014; 81(12): 1337–41.
- 1084 134. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL: How I treat
1085 hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118(15): 4041–52.
- 1086 135. Hot A, Madoux MHG, Viard JP, Coppéré B, Ninet J: Successful treatment of
1087 cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins. *Am*
1088 *J Hematol* 2008; 83(2): 159–62.
- 1089 136. Argyraki CK, Gabeta S, Zachou K, Boulbou M, Polyzos A, Dalekos GN: Favourable
1090 outcome of life-threatening infectious-related haemophagocytic syndrome after combination

- 1091 treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin infusions. *Eur J Intern Med*
1092 2011; 22(6): e155-7.
- 1093 137. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of
1094 autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous
1095 gammaglobulin. *Lancet* 1984; 2(8406): 765–8.
- 1096 138. Schwartz RS, Gabriel DA, ALEDORT LM, Green D, Kessler CM: A prospective study of
1097 treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous
1098 gammaglobulin. *Blood* 1995; 86(2): 797–804.
- 1099 139. Lavin M, Ryan K, White B, Byrne M, O'Connell NM, O'Donnell JS: A role for
1100 intravenous immunoglobulin in the treatment of Acquired Von Willebrand Syndrome
1101 associated with IgM gammopathy. *Haemophilia* 2018; 24(1): e22-e25.
- 1102 140. Crenier L, Ducobu J, Des Grottes JM, Cerny J, Delaunoy C, Capel P: Low response to
1103 high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J*
1104 *Haematol* 1996; 95(4): 750–3.
- 1105 141. Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al.: Diagnosis and management of acquired
1106 coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162(6): 758–73.
- 1107 142. Agarwal N, Klix MM, Burns CP: Successful management with intravenous
1108 immunoglobulins of acquired von Willebrand disease associated with monoclonal
1109 gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med* 2004; 141(1): 83–4.
- 1110 143. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB: How I treat the acquired von
1111 Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117(25): 6777–85.
- 1112 144. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE: Autoimmune heparin-induced
1113 thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11): 2099–114.
- 1114 145. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, et al.: IVIg for Treatment of Severe
1115 Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2017; 152(3): 478–85.
- 1116 146. Lee C-Y, Lin W-C, Wu M-S, Yang C-Y, Yeh C-C, Tsai M-K: Repeated cycles of high-
1117 dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-
1118 mediated rejection of renal transplants. *J Formos Med Assoc* 2016; 115(10): 845–52.
- 1119 147. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al.: Intravenous immune globulin treatment
1120 inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs
1121 in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76(4): 631–6.
- 1122 148. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al.: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an
1123 agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients
1124 with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12):
1125 3256–62.
- 1126 149. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al.: Antibody-mediated rejection in cardiac
1127 transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement
1128 from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(18): 1608–39.
- 1129 150. Kreymann KG, Heer G de, Nierhaus A, Kluge S: Use of polyclonal immunoglobulins as
1130 adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine* 2007; 35(12): 2677–85.
- 1131 151. Jenson HB, Pollock BH: The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and
1132 treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998; 22(1): 50–63.
- 1133 152. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al.: Intravenous immune globulin prophylaxis of
1134 late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125(6 Pt 1): 922–30.
- 1135 153. Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm
1136 and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1): CD000361.

- 1137 154. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche
1138 Sepsis-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Prävention, Diagnose, Therapie und
1139 Nachsorge der Sepsis. AWMF Register-Nr. 079/001.
1140 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/079-001.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 1141 155. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for
1142 management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2004; 32(3): 858–73.
- 1143 156. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (Federführung): S2k
1144 Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. AWMF Register-Nr. 024/025.
1145 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-025.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 1146 157. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al.: Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia
1147 in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*
1148 2015; 41(8): 1393–401.
- 1149 158. Shah PJ, Vakil N, Kabakov A: Role of intravenous immune globulin in streptococcal
1150 toxic shock syndrome and *Clostridium difficile* infection. *Am J Health Syst Pharm* 2015;
1151 72(12): 1013–9.
- 1152 159. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang S-JJ, Curtis N, Andrews R: Effectiveness of
1153 clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive
1154 group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3): 358–65.
- 1155 160. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M: Intravenous immunoglobulin in
1156 septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical
1157 effectiveness. *Minerva Anestesiol* 2016; 82(5): 559–72.
- 1158 161. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB: Intravenous immunoglobulin for
1159 treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(9):
1160 CD001090.
- 1161 162. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al.: Treatment of neonatal sepsis with intravenous
1162 immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1201–11.
- 1163 163. Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in
1164 neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD001239.
- 1165 164. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of
1166 CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282(5388): 490–3.
- 1167 165. Enk A, Hadaschik E, Eming R, et al.: European Guidelines (S1) on the use of high-
1168 dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(2): 228–
1169 41.
- 1170 166. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L: High-
1171 dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal
1172 necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6): 430–2.
- 1173 167. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC: Intravenous immunoglobulin in the treatment
1174 of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-
1175 regression of observational studies. *Int J Dermatol* 2015; 54(1): 108–15.
- 1176 168. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al.: Systemic Immunomodulating Therapies
1177 for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and
1178 Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153(6): 514–22.
- 1179 169. Mydlarski PR, Ho V, Shear NH: Canadian consensus statement on the use of
1180 intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2006; 10(5): 205–21.
- 1181 170. Ye L-P, Zhang C, Zhu Q-X: The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with
1182 Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal
1183 Necrolysis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016; 11(11): e0167120.

- 1184 171. Schneider JA, Cohen PR: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal
1185 Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions
1186 Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther* 2017; 34(6): 1235–44.
- 1187 172. Ruetter A, Luger TA: Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-
1188 mediated skin disease: current view. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(3): 153–60.
- 1189 173. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ: Intravenous immunoglobulin for the
1190 treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *G Ital*
1191 *Dermatol Venereol* 2016; 151(5): 515–24.
- 1192 174. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ: A
1193 systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic
1194 epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18: e121-33.
- 1195 175. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, et al.: A randomized double-blind trial of intravenous
1196 immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2017; 85(2): 77–84.
- 1197 176. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Hight AS, Kirtschig G: British
1198 Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012.
1199 *Br J Dermatol* 2012; 167(6): 1200–14.
- 1200 177. Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al.: World Workshop on Oral Medicine VI: a
1201 systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med*
1202 *Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(2): 161-71.e20.
- 1203 178. Komori T, Dainichi T, Kusuba N, Otsuka A, Hashimoto T, Kabashima K: Efficacy of
1204 intravenous immunoglobulins for the treatment of mucous membrane pemphigoid-like
1205 epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 563–4.
- 1206 179. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F: Intravenous immunoglobulins in dermatology. Part 2:
1207 clinical indications and outcomes. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(6): 659–66.
- 1208 180. Czernik A, Toosi S, Bystryn J-C, Grando SA: Intravenous immunoglobulin in the
1209 treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity* 2012; 45(1): 111–8.
- 1210 181. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Diagnostik und
1211 Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids. AWMF-
1212 Registernummer 013-071. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-071.html> (last
1213 accessed on 22 August 2019).
- 1214 182. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y: Effects of intravenous
1215 immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis
1216 resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod*
1217 *Rheumatol* 2012; 22(3): 382–93.
- 1218 183. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS: Immunosuppressant and
1219 immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database*
1220 *Syst Rev* 2012(8): CD003643.
- 1221 184. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, et al.: Consensus-based
1222 recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;
1223 76(2): 329–40.
- 1224 185. Dalakas MC: Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the
1225 treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 1998;
1226 51(6 Suppl 5): S37-45.
- 1227 186. Dalakas MC: Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin*
1228 *Neurol* 2011; 24(5): 457–62.
- 1229 187. Breithaupt M, Schmidt J: Update on treatment of inclusion body myositis. *Curr*
1230 *Rheumatol Rep* 2013; 15(5): 329.

- 1231 188. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2k Leitlinie Myositissyndrome.
1232 AWMF Register-Nr. 030/054. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-054.html> (last
1233 accessed on 22 August 2019).
- 1234 189. Anh-Tu Hoa S, Hudson M: Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in
1235 idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(4): 488–508.
- 1236 190. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
1237 Off-Label im Bereich Neurologie / Psychiatrie nach § 35 c SGB V zur Anwendung von „IVIg
1238 bei Polymyositis/Dermatomyositis“: (2011).
1239 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
1240 [flabel/Bewertungen/Polymyositis_Dermatomyositis.pdf?__blob=publicationFile&v=7](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of) (last
1241 accessed on 22 August 2019).
- 1242 191. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
1243 Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrien nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von
1244 IVIG bei Polymyositis / Dermatomyositis, Addendum 1: (2019).
1245 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
1246 [flabel/Bewertungen/Ivlg_bei_PM_DM_Addendum-1.pdf?__blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of) (last
1247 accessed on 22 August 2019).
- 1248 192. Zinman L, Ng E, Brill V: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a
1249 randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68(11): 837–41.
- 1250 193. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al.: International consensus guidance for
1251 management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87(4): 419–25.
- 1252 194. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P: Developing treatment guidelines for
1253 myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1): 95–101.
- 1254 195. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Lotan I, Steiner I: Maintenance IVIg therapy in
1255 myasthenia gravis does not affect disease activity. *J Neurol Sci* 2014; 338(1-2): 39–42.
- 1256 196. Gilhus NE: Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375(26): 2570–81.
- 1257 197. Eienbröker C, Seitz F, Spengler A, et al.: Intravenous immunoglobulin maintenance
1258 treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle*
1259 *Nerve* 2014; 50(6): 999–1004.
- 1260 198. Brill V, Barnett-Tapia C, Barth D, Katzberg HD: IVIG and PLEX in the treatment of
1261 myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1275: 1–6.
- 1262 199. Alabdali M, Barnett C, Katzberg H, Breiner A, Brill V: Intravenous immunoglobulin as
1263 treatment for myasthenia gravis: current evidence and outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*
1264 2014; 10(12): 1659–65.
- 1265 200. Gamez J, Salvado M, Casellas M, Manrique S, Castillo F: Intravenous immunoglobulin
1266 as monotherapy for myasthenia gravis during pregnancy. *J Neurol Sci* 2017; 383: 118–22.
- 1267 201. Liew WKM, Powell CA, Sloan SR, et al.: Comparison of plasmapheresis and
1268 intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA*
1269 *Neurol* 2014; 71(5): 575–80.
- 1270 202. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV: Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis.
1271 *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002277.
- 1272 203. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P: Treatment for Lambert-Eaton myasthenic
1273 syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2): CD003279.
- 1274 204. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2k Leitlinie Diagnostik und
1275 Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. AWMF Register-Nr.
1276 030/087. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-087.html> (last accessed on 22 August
1277 2019).

- 1278 205. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
1279 Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c SGB V zur Anwendung von
1280 „Intravenösen Immunglobulinen bei Myasthenia Gravis“: (2011).
1281 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
1282 [flabel/Bewertungen/Ivlg_Myasthenia_Gravis.pdf?__blob=publicationFile&v=6](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of) (last accessed
1283 on 22 August 2019).
- 1284 206. Sorensen PS: The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple
1285 sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206(2): 123–30.
- 1286 207. Soelberg Sorensen P: Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple
1287 sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5(1): 8–15.
- 1288 208. Schwarz S, Meinck H-M, Storch-Hagenlocher B: Intravenöse Immunglobuline bei
1289 Multipler Sklerose. Eine Standortbestimmung. *Nervenarzt* 2009; 80(8): 918–28.
- 1290 209. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al.: Comprehensive systematic review summary:
1291 Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline
1292 Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy
1293 of Neurology. *Neurology* 2018; 90(17): 789–800.
- 1294 210. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B: Randomised
1295 placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting
1296 multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;
1297 349(9052): 589–93.
- 1298 211. Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al.: Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting
1299 multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71(4): 265–71.
- 1300 212. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment
1301 following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-
1302 blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61(10): 1515–20.
- 1303 213. Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, Rinta S, Dastidar P, Reipert B: Intravenous
1304 immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin*
1305 *Neuropharmacol* 2011; 34(2): 84–9.
- 1306 214. Engel WK, Fazekas F, Lublin FD, et al.: Intravenous immunoglobulin in relapsing-
1307 remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2009; 73(13): 1077; author reply
1308 1077-8.
- 1309 215. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M: Intravenous immunoglobulin G for the treatment of
1310 relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 557–63.
- 1311 216. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al.: Immunomodulators and
1312 immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database*
1313 *Syst Rev* 2013(6): CD008933.
- 1314 217. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2e Leitlinie Diagnose und
1315 Therapie der Multiplen Sklerose. AWMF Register-Nr. 030/050.
1316 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 1317 218. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe
1318 Off-Label-Fachbereich Neurologie/Psychiatrie-nach § 35c Abs. 1SGB V zur Anwendung von
1319 Intravenösen Immunglobulinen (IVIG) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1: (2018).
1320 <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of>
1321 [flabel/Bewertungen/IVIG_MS_Addendum_I_nebst_Anlage.pdf?__blob=publicationFile&v=4](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/of)
1322 (last accessed on 22 August 2019).
- 1323 219. Paul-Ehrlich-Institut: Stellungnahme: Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose
1324 mit intravenösen Immunglobulinen (2011).
1325 <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/arzneimittelhinweise/ablage/2005-10-21-ms-ig.html>
1326 (last accessed on 22 August 2019).

- 1327 220. Hoffmann LA, Kümpfel T, Heer I, Hohlfeld R: "Andere Umstände": Schwangerschaft
1328 und immunmodulatorische Therapie bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2006; 77(6): 663-4,
1329 666-8, 670.
- 1330 221. Haas J, Hommes OR: A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-
1331 remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(7): 900–8.
- 1332 222. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al.: Postpartum Treatment With
1333 Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care*
1334 *Women Int* 2015; 36(10): 1072–80.
- 1335 223. Ferrero S, Pretta S, Ragni N: Multiple sclerosis: management issues during pregnancy.
1336 *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115(1): 3–9.
- 1337 224. Brandt-Wouters E, Gerlach OHH, Hupperts RMM: The effect of postpartum intravenous
1338 immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *Int J Gynaecol*
1339 *Obstet* 2016; 134(2): 194–6.
- 1340 225. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al.: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on
1341 pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(9):
1342 1133–7.
- 1343 226. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B: High-dose intravenous immune
1344 globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345(26): 1870–6.
- 1345 227. Bhatti AB, Gazali ZA: Recent Advances and Review on Treatment of Stiff Person
1346 Syndrome in Adults and Pediatric Patients. *Cureus* 2015; 7(12): e427.
- 1347 228. Benjamin RJ, Antin JH: ABO-incompatible bone marrow transplantation: the
1348 transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion*
1349 1999; 39(11-12): 1273–4.
- 1350 229. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S1 Leitlinie Stiff-Man-Syndrom
1351 (Synonym: Stiff-Person-Syndrom). AWMF Register-Nr. 030/080.
1352 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-080.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 1353 230. Roque Diamantino FdE, Lopes João AMB, Clemente Fidalgo AIP, Taveira Lobo MdLL:
1354 Treatment of scleromyxedema with intravenous immunoglobulin. *Eur J Dermatol* 2010; 20(6):
1355 861–2.
- 1356 231. Guarneri A, Cioni M, Rongioletti F: High-dose intravenous immunoglobulin therapy for
1357 scleromyxoedema: a prospective open-label clinical trial using an objective score of clinical
1358 evaluation system. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(7): 1157–60.
- 1359 232. Blum M, Wigley FM, Hummers LK: Scleromyxedema: a case series highlighting long-
1360 term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)*
1361 2008; 87(1): 10–20.
- 1362 233. Bidier M, Zschoche C, Gholam P, Enk AH, Hadaschik EN: Scleromyxoedema: clinical
1363 follow-up after successful treatment with high-dose immunoglobulins reveals different long-
1364 term outcomes. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(4): 408–9.
- 1365 234. Rist S, Sellam J, Hachulla E, et al.: Experience of intravenous immunoglobulin therapy
1366 in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a national multicentric
1367 retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(9): 1339–44.
- 1368 235. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment for
1369 painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009; 279(1-
1370 2): 57–61.
- 1371 236. Stork ACJ, Lunn MPT, Nobile-Orazio E, Notermans NC: Treatment for IgG and IgA
1372 paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD005376.

- 1373 237. Lunn MP, Nobile-Orazio E: Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein
1374 paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:
1375 CD002827.
- 1376 238. Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W: Intravenous immunoglobulin therapy
1377 in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy*
1378 *Behav* 2010; 17(1): 90–4.
- 1379 239. Geva-Dayan K, Shorer Z, Menascu S, et al.: Immunoglobulin treatment for severe
1380 childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012; 46(6): 375–81.
- 1381 240. Leen WG, Weemaes CM, Verbeek MM, Willemsen MA, Rotteveel JJ: Rituximab and
1382 intravenous immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome.
1383 *Pediatr Neurol* 2008; 39(3): 213–7.
- 1384 241. Alarcon PA de, Matthay KK, London WB, et al.: Intravenous immunoglobulin with
1385 prednisone and risk-adapted chemotherapy for children with opsoclonus myoclonus ataxia
1386 syndrome associated with neuroblastoma (ANBL00P3): a randomised, open-label, phase 3
1387 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(1): 25–34.
- 1388 242. Pohl D, Tenenbaum S: Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat*
1389 *Options Neurol* 2012; 14(3): 264–75.
- 1390 243. Imataka G, Arisaka O: An infant with steroid-refractory cytomegalovirus-associated
1391 ADEM who responded to immunoglobulin therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;
1392 18(15): 2148–51.
- 1393 244. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M: Systematic review of immunoglobulin
1394 use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol*
1395 2017; 59(2): 136–44.
- 1396 245. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM: PANDAS: A systematic review of treatment options.
1397 *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 89: 149–53.
- 1398 246. Schirmer JH, Moosig F: S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten
1399 Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76(S3): 75–6.
- 1400 247. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S1 Leitlinie Zerebrale Vaskulitis
1401 und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen
1402 Grunderkrankungen. AWMF Register-Nr. 030/085.
1403 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-085.html> (last accessed on 22 August 2019).
- 1404 248. Abgueguen P, Chennebault JM, Pichard E: Immunoglobulins for treatment of systemic
1405 capillary leak syndrome. *Am J Med* 2010; 123(6): e3-4.
- 1406 249. Almagro P, Martí JM, Garcia Pascual L, Rodriguez-Carballeira M: Successful treatment
1407 of systemic capillary leak syndrome with intravenous immunoglobulins. *Rev Clin Esp* 2012;
1408 212(4): 218–9.
- 1409 250. Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, et al.: Clinical Presentation, Management, and Prognostic
1410 Factors of Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: A Systematic Review. *J Allergy Clin*
1411 *Immunol Pract* 2018; 6(2): 609–18.
- 1412 251. Lambert M, Launay D, Hachulla E, et al.: High-dose intravenous immunoglobulins
1413 dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Critical Care Medicine* 2008; 36(7):
1414 2184–7.
- 1415 252. Marra AM, Gigante A, Rosato E: Intravenous immunoglobulin in systemic capillary leak
1416 syndrome: a case report and review of literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(3): 349–
1417 52.
- 1418 253. Scanvion Q, Lefèvre G, Hachulla E, Hatron P-Y, Lambert M: Subcutaneous
1419 Immunoglobulin Therapy Prevents Systemic Capillary Leak Syndrome Attack. *Am J Med*
1420 2016; 129(7): e77-8.

- 1421 254. Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druey KM: High-dose intravenous
1422 immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Am J Med*
1423 2015; 128(1): 91–5.
- 1424 255. Zipponi M, Eugster R, Birrenbach T: High-dose intravenous immunoglobulins: a
1425 promising therapeutic approach for idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMJ Case*
1426 *Rep* 2011; 2011.
- 1427 256. Wong LF, Porter TF, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane*
1428 *Database Syst Rev* 2014(10): CD000112.
- 1429 257. Rai R, Regan L: Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368(9535): 601–11.
- 1430 258. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage.
1431 *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000112.
- 1432 259. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Federführung): S2k Leitlinie
1433 Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. AWMF-Register-Nr.
1434 015/050. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-050.html> (last accessed on 22 August
1435 2019).
- 1436 260. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS: Intravenous
1437 immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind,
1438 placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122(4): 500–8.
- 1439 261. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB: The Effects of Intravenous
1440 Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of
1441 Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual
1442 Patient Data. *PLoS ONE* 2015; 10(10): e0141588.
- 1443 262. Ständigen Impfkommision (STIKO): Empfehlungen der Ständigen Impfkommision
1444 (STIKO) am Robert Koch-Institut.
1445 [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publ](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publicationFile)
1446 [icationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publicationFile) (last accessed on 22 August 2019).
- 1447 263. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel:
1448 Bekanntmachung Nr. 459 über die Zulassung von Impfstoffen und biomedizinischen
1449 Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen.
1450 [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?page.navid=to_bookmark_official&](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?page.navid=to_bookmark_official&bookmark_id=iaSaGdpDH4bq5Y1No3K)
1451 [bookmark_id=iaSaGdpDH4bq5Y1No3K](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?page.navid=to_bookmark_official&bookmark_id=iaSaGdpDH4bq5Y1No3K) (last accessed on 22 August 2019).
- 1452 264. Salama A, Mueller-Eckhardt C: Use of Rh antibodies in the treatment of autoimmune
1453 thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1992; 6(1): 17–25.
- 1454 265. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T: Efficacy and
1455 Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune
1456 Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized
1457 Controlled Trials. *J Pediatr* 2019; 204: 225-233.e8.
- 1458 266. Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, Taherahmadi H, Sadeghi Sedeh B: Comparison
1459 between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune
1460 thrombocytopenia: a randomized open-label study. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30(4):
1461 385–9.
- 1462 267. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, et al.: Comparison of anti-D immunoglobulin,
1463 methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric
1464 immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35(2): 228–33.
- 1465 268. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al.: Randomised trial of intravenous
1466 immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune
1467 thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344(8924): 703–7.

- 1468 269. Gaines AR: Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae
1469 following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic
1470 purpura patients. *Blood* 2000; 95(8): 2523–9.
- 1471 270. Salama A, Temmesfeld B, Hippenstiel S, Kalus U, Suttorp N, Kiesewetter H: A new
1472 strategy for the prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion* 2004;
1473 44(4): 509–11.
- 1474 271. Ahrens N, Höflich C, Bombard S, Lochs H, Kiesewetter H, Salama A: Immune
1475 tolerance induction in patients with IgA anaphylactoid reactions following long-term
1476 intravenous IgG treatment. *Clin Exp Immunol* 2008; 151(3): 455–8.
- 1477 272. Akman AO, Kara FK, Koksall T, Cakir BC, Karagol C, Sayli T: Association of hemolysis
1478 with high dose intravenous immunoglobulin therapy in pediatric patients: An open-label
1479 prospective trial. *Transfus Apher Sci* 2017; 56(4): 531–4.
- 1480 273. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z: Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front*
1481 *Immunol* 2018; 9: 1299.
- 1482 274. Mielke O, Fontana S, Goranova-Marinova V, et al.: Hemolysis related to intravenous
1483 immunoglobulins is dependent on the presence of anti-blood group A and B antibodies and
1484 individual susceptibility. *Transfusion* 2017; 57(11): 2629–38.
- 1485 275. Stiehm ER: Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*
1486 2013; 27(3): 171–8.
- 1487 276. Krasenbrink I, Kaps M, Blaes F: IVIg-induced acute polyneuroradiculitis in a patient
1488 with CIDP? *Eur J Neurol* 2007; 14(5): e9.
- 1489 277. Wada A, Yoshida R, Oda K, Fukuba E, Uchida N, Kitagaki H: Acute encephalopathy
1490 associated with intravenous immunoglobulin therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(9):
1491 2311–5.
- 1492 278. Hamrock DJ: Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int*
1493 *Immunopharmacol* 2006; 6(4): 535–42.
- 1494 279. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose
1495 intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;
1496 121(4): 259–62.
- 1497 280. Marie I, Hervé F, Lahaxe L, Robaday S, Gerardin E, Levesque H: Intravenous
1498 immunoglobulin-associated cranial pachymeningitis. *Journal of Internal Medicine* 2006;
1499 260(2): 164–7.
- 1500 281. Jarius S, Eichhorn P, Albert MH, et al.: Intravenous immunoglobulins contain naturally
1501 occurring antibodies that mimic antineutrophil cytoplasmic antibodies and activate
1502 neutrophils in a TNFalpha-dependent and Fc-receptor-independent way. *Blood* 2007;
1503 109(10): 4376–82.
- 1504

Wichtiger Hinweis:

Präoperativ entnommenes Eigenblut oder Eigenblutbestandteile unterliegen als Arzneimittel der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) sowie der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) der Bundesärztekammer in der jeweils gültigen Fassung. In der Richtlinie Hämotherapie finden sich u. a. Vorgaben zu Spendereignung, Kontraindikationen, Herstellung, Prüfung, Lagerung und Verschreibung. Bei der Erstellung dieser Querschnitts-Leitlinien wurde die Richtlinie Hämotherapie, Gesamtnovelle 2017, berücksichtigt [1].

4 10.1 Autologe Erythrozytenpräparationen

5 10.1.1 Grundlagen

6 Die Herstellung autologer Erythrozytenpräparationen kann über drei Wege erfolgen: als
7 präoperative Eigenblutentnahme, als präoperative normovolämische Hämodilution, durch
8 Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainageblut mittels
9 maschineller Autotransfusion.

10 Als Vorteile sind neben dem Ausschluss von seltenen unerwünschten Wirkungen der
11 Transfusion allogener Blutkomponenten wie Plasmaunverträglichkeiten, Bildung irregulärer
12 erythrozytärer blutgruppenspezifischer Alloantikörper oder verzögerte hämolytische
13 Transfusionsreaktionen vor allem die Vermeidung der Übertragung pathogener Viren
14 angeführt worden. Angesichts der großen Fortschritte in der Virussicherheit allogener
15 Blutprodukte hat dieser Aspekt jedoch schon seit längerer Zeit an Bedeutung verloren [2].

16 Voraussetzung jeder autologen Hämotherapie sind eine exakte Indikationsstellung unter
17 Berücksichtigung der Kontraindikationen und eine möglichst frühe Planung anhand der
18 notwendigen Basisdaten (Blutbild und Hämatokrit (Hk), minimal akzeptabler intra- und post-
19 operativer Hk/Hämoglobin (Hb), Blutvolumen, voraussichtlicher Blutverlust bei der
20 vorgesehenen Operation anhand aktueller krankenhauseigener Bedarfslisten) [3]. Dabei
21 muss insbesondere berücksichtigt werden, dass ein Patient nur dann von einer
22 Eigenblutspende profitieren kann, wenn die Produkte auch tatsächlich transfundiert werden,
23 die Risiken aber bereits mit Durchführung der Spende entstehen. So wurden im Jahr 2017 in
24 Deutschland von 1268 autologen Erythrozytenkonzentraten nur 528 transfundiert (42%) [4].
25 Ein älteres Cochrane-Review zeigte bei Patienten nach Eigenblutspende zwar ein um 63%
26 erniedrigtes Risiko für allogene Transfusionen, aber zugleich ein um 29% erhöhtes Gesamt-
27 Transfusionsrisiko (autologe oder allogene Produkte) [5].

<p>Bei der Indikationsstellung zu autologen Erythrozytenpräparationen soll eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die u. a. folgende Punkte berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Transfusionswahrscheinlichkeit ◆ Individuelle Risiken bei Transfusion homologer Blutprodukte (z. B. schwierige Versorgung polysensibilisierter Patienten, hohes Immunisierungsrisiko bei Fehlen häufiger Blutgruppenmerkmale) ◆ Individuelle Risiken und Kontraindikationen der Verwendung autologer Erythrozytenpräparationen, insbesondere Risiken der Eigenblutspende 	<p>1C+</p>
--	------------

30 10.1.2 Präoperative Eigenblutentnahme

31 Das wesentliche Ziel der präoperativen Eigenblutspende liegt in einem objektivierbaren
32 Zugewinn an Erythrozyten (extrakorporal gelagert plus in vivo regeneriert). Entscheidend für
33 diesen Zugewinn ist ein Spendekonzept, welches ein Zeitintervall zwischen der letzten
34 Eigenblutspende und der geplanten Operation von mindestens drei Wochen beinhaltet. Nur
35 so kann aufgrund der zeitabhängigen, physiologischen Gegebenheit der Erythropoese eine
36 adäquate Erythrozytenregeneration stattfinden. Die Tatsache einer inversen, exponentiellen
37 Beziehung zwischen Hämatokrit und Erythropoetinplasmaspiegel intensiviert die
38 Erythropoese, je niedriger der Hämatokrit ist. In Kenntnis dieser entscheidenden
39 Determinante führen konservative Eigenblut-Spendeprogramme, jeweils 1 Einheit im
40 zeitlichen Abstand von 1 bis 2 Wochen bis kurz vor dem Operationstermin, nicht zu einem
41 optimalen Erythrozytengewinn. Intensivierte Eigenblutspendeprogramme mit kurz
42 aufeinanderfolgenden Entnahmen führen zu einem verstärkten erythropoetischen Stimulus
43 und einem signifikanten Zugewinn an Erythrozytenmasse gegenüber Spenden im
44 „konventionellen Programm“ [6, 7]. Die gleichzeitige Entnahme mehrerer
45 Erythrozytenkonzentrate mittels Apherese kann zu einem höheren Zugewinn an Erythrozyten
46 führen [8].

47

Bei der Planung einer präoperativen Eigenblutspende soll eine minimale Hämoglobinkonzentration vor Eigenblutentnahme festgelegt werden, die eine transfusionsbedürftige Anämie nach Eigenblutentnahme sicher vermeidet (vgl. Kapitel 1).	1 C+
Die präoperative Eigenblutspende soll, sofern es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in einem „intensivierten“ Spendeprogramm erfolgen, bei dem innerhalb kurzer Zeit (1 Woche) die angestrebte minimale Hämoglobinkonzentration erreicht wird, sodass neben einem stärkeren Absinken des Hämatokrit und dadurch verstärkter Stimulation der Erythropoese auch ein längerer Zeitraum zur Erythrozytenregeneration bis zur Operation besteht.	1 C+

48

49 Die Gabe von Eisenpräparaten, ggf. in Kombination mit Erythropoetin (EPO) kann zur
50 Schaffung erythrozytärer Reserven erwogen werden [9–11]. Eine Eisensubstitutionstherapie
51 bei Patienten ohne Eisenmangel führte in zwei Studien jedoch nicht zu einem höheren
52 Zugewinn an Erythrozyten [12, 13].

53 Die Kryokonservierung von Eigenblut ist nur in wenigen Zentren etabliert [14]. Die
54 Indikation ist auf polysensibilisierte Patienten mit komplexem Antikörperspektrum sowie
55 Patienten mit seltenen Blutgruppen und potenzieller Gefahr der Immunisierung gegen
56 hochfrequente Antigene beschränkt.

57 10.1.3 Präoperative normovolämische Hämodilution

58 Die präoperative normovolämische Hämodilution kommt für Patienten mit hochnormalen
59 präoperativen Hk/Hb-Werten infrage, bei denen ein größerer intraoperativer Blutverlust von
60 > 50% des Blutvolumens zu erwarten ist und die aufgrund ihres Gesamtzustandes eine
61 Verdünnungsanämie tolerieren können [15, 16]. Im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung ist
62 zu beachten, dass der maximale Einspareffekt (nur erreichbar bei präoperativen
63 hochnormalen Hb-Werten) bei höchstens 1 bis 1,5 homologen Erythrozytenkonzentraten
64 liegt [17, 18]. Da viele Studien zur präoperativen normovolämischen Hämodilution mit
65 kolloidalen Volumenersatzlösungen durchgeführt wurden, die aktuell in Deutschland für
66 diese Indikation nur bedingt zur Verfügung stehen (Hydroxyethylstärke), kann zur Zeit keine
67 sichere Empfehlung in Bezug auf eine präoperative normovolämische Hämodilution mit
68 diesen Lösungen ausgesprochen werden. Grundsätzlich kommt auch Humanalbumin für die
69 präoperative normovolämische Hämodilution als kolloidale Volumenersatzlösung in Frage.

70 10.1.4 Maschinelle Autotransfusion (MAT)

71 Das aus dem Wundgebiet steril abgesaugte Blut wird maschinell aufgearbeitet und als
72 gewaschene Erythrozytensuspension retransfundiert. Die MAT darf nicht angewendet
73 werden, wenn der Verdacht einer bakteriellen Kontamination des abgesaugten Wundblutes
74 besteht [1]. Die Transfusion von intra- oder postoperativ gesammeltem Wund- oder
75 Drainageblut ohne vorherige Aufbereitung (Waschen) ist nicht zulässig [1]. Bei
76 Tumorpatienten ist für die Verwendung von Wundblut zur Retransfusion (MAT) eine
77 Bestrahlung mit 50 Gy erforderlich [1].

78 Der Patient ist über die Möglichkeit und Risiken der MAT aufzuklären. Nach Meta-
79 Analysen, die den Leitlinien des National Clinical Guidance Centers von Großbritannien
80 zugrunde liegen, könnte die intraoperative MAT nicht nur mit einer Verringerung des
81 Transfusionsbedarfes, sondern auch mit einem geringeren Risiko für Infektionen
82 einhergehen. [19] Die postoperative MAT war in der britischen Metaanalyse ebenfalls mit
83 einer Einsparung von Blutprodukten verbunden. Die Evidenz für die Auswirkungen sowohl
84 der intra- als auch der postoperativen MAT wird von den Autoren allerdings als „very low“
85 eingeschätzt, da nur wenige Studien mit durchweg hohem Confounding-Risiko vorliegen und
86 die Effektgrößen nicht sicher klinisch relevant sind.

87 Die MAT ist vor allem bei Operationen indiziert, bei denen ein großer Blutverlust erwartet
88 wird, z. B. bei orthopädischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen, bzw. akut eintritt
89 (Notfalloperation) [19, 20]. Dabei muss der Nutzen einer Vermeidung bzw. Verringerung
90 allogener Bluttransfusionen gegen mögliche Risiken der MAT abgewogen werden.

91 Bei geburtshilflichen Operationen sind durch eine MAT erhöhte Risiken für Embolien
92 durch Transfusion von Amnionflüssigkeit oder einen Morbus hämolyticus bei
93 Folgeschwangerschaften durch Transfusion fetaler Erythrozyten denkbar, wurden aber
94 bislang nicht beschrieben [19]. Trotz Einzelfallberichten über hypotensive Ereignisse im
95 Zusammenhang mit der Transfusion von MAT-Blut [21] ist die MAT auch im geburtshilflichen
96 Bereich sicher durchführbar [22].

97

Sowohl bei zu erwartendem als auch bei intraoperativ akut auftretendem großem Blutverlust soll der Einsatz der MAT erwogen werden.	1 C+
Bei Patienten mit erwartetem hohem postoperativem Blutverlust kann der Einsatz der MAT erwogen werden.	2 C+

98

99 10.2 Autologe Präparationen aus Thrombozyten, Plasma und/oder Serum

100 10.2.1 Autologe Thrombozytenkonzentrate

101 Die Anwendung ist auf spezielle Indikationen beschränkt, da die Haltbarkeit von autologen
102 Thrombozytenkonzentraten ebenso wie bei allogenen Produkten durch die Gefahr der
103 bakteriellen Kontamination auf wenige Tage beschränkt ist [1]. Vereinzelt wurde über den
104 Einsatz von autologen TK bei kardiochirurgischen Operationen [23] und als supportive
105 Behandlung bei Hochdosis-Chemotherapie [24] berichtet.

106 10.2.2 Autologes gefrorenes Frischplasma (AGFP)

107 Im Rahmen der Auftrennung bei der Herstellung von Eigenblut [1] wird regelmäßig AGFP
108 produziert, welches intra- und postoperativ zur Verfügung steht. Wegen der Indikationen für
109 GFP wird auf Kap. 4 verwiesen. Bei langfristig planbaren Operationen mit absehbar großem
110 Blutverlust, z. B. Hüftendoprothesen-Wechsel, Wirbelsäulenoperationen, bei denen
111 intraoperativ die MAT zum Einsatz kommt, stellt die präoperative Gewinnung mehrerer
112 Einheiten AGFP mittels Plasmapherese eine Möglichkeit dar, perioperativ, in Kombination
113 mit MAT-Blut, einen „autologen“ Volumenersatz auch bei Verlust großer Mengen
114 durchzuführen.

115 10.2.3 Autologer Fibrinkleber

116 Als Alternative zu Fibrinklebern aus gepooltem Plasma wurde autologer Fibrinkleber
117 erfolgreich angewendet, ohne dass bislang ein einheitliches Vorgehen etabliert ist [25].

118 10.2.4 Autologes plättchenreiches Plasma (APRP) und autologes plättchenreiches Fibrin 119 (APRF)

120 APRP wird aus geringen Mengen (ca. 10 bis 80 ml) antikoaguliertem Eigenblut mittels
121 Zentrifugieren gewonnen. Zur Herstellung von APRF wird Vollblut ohne Zusatz von
122 Antikoagulans zentrifugiert, so dass das Blut während der Zentrifugation gerinnt. Beide
123 Präparationen werden zur Förderung der Wundheilung nach lokaler Applikation verwendet
124 [26–34]. Ebenfalls wird APRP in der Augenheilkunde in der Therapie des Makulaforamens
125 angewandt [35].

126 Als Wirkmechanismus wird die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den
127 Thrombozyten angesehen. Die Zusammensetzung der Produkte variiert je nach
128 Präparationsweise [31].

129 Von der European Association for Osseointegration (EAO) wird der Einsatz von APRF
130 zum Kieferkammerhalt nach Zahnextraktion („ridge preservation“) empfohlen [26].

131 10.2.5 Autologe Serumaugentropfen (ASA)

132 Zur Herstellung autologer Serum-Augentropfen (ASA) wird Serum aus einer nicht
133 antikoagulierten Vollblutspende des Patienten gewonnen. Teilweise erfolgt eine Verdünnung
134 des Serums, z. B. mit normotoner Kochsalzlösung [36, 37]. Das Produkt wird auf jeweils eine
135 Tagesdosis enthaltende Applikatoren verteilt und tiefgefroren. Die Lagerung erfolgt bei
136 mindestens - 20° C. Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit bei einer
137 Lagerungstemperatur von + 2 bis + 8 °C noch 24 Stunden.

138 ASA werden zur lokalen Therapie bei schweren Augenoberflächenstörungen angewendet.
139 Die Leitlinien des Royal College of Ophthalmologists in Großbritannien empfehlen den
140 Einsatz bei unzureichender Wirkung konventioneller Tränenersatzmittel sowie als supportive
141 Therapie nach bestimmten ophthalmologischen Operationen [36]. Trotz vieler, oft kleiner
142 Beobachtungsstudien liegen zum Vergleich mit herkömmlichen Tränenersatzmitteln nur
143 wenige randomisierte Studien mit sehr geringen Fallzahlen vor [36–38].

144 10.3 Autologe Stammzellpräparationen

145 Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen
146 und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) [1] und zur Herstellung und
147 Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen [39] wird verwiesen.

148 10.4 Autologe Plazentabluttransfusion

149 Etwa die Hälfte des gesamten fetoplazentaren Blutvolumens befindet sich in der Plazenta.
150 Verzögertes Abnabeln um 30 bis 120 s bei Frühgeborenen vergrößert das zirkulierende
151 Blutvolumen, erhöht den Hk und die Hb-Konzentration, verringert die Transfusionshäufigkeit,
152 stabilisiert die Zirkulation, reduziert die Mortalität sowie die Rate an Hirnblutungen und
153 nekrotisierender Enterokolitis [40–42]. Allerdings muss mit einer stärkeren
154 Hyperbilirubinämie gerechnet werden [42]. Mehrmaliges Ausstreichen der Nabelschnur
155 scheint einen ähnlichen Effekt zu haben wie verzögertes Abnabeln [43–45]. Eine kürzlich
156 veröffentlichte randomisierte Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied im kombinierten
157 Zielkriterium Tod oder schwere Morbidität bei 36 postmenstruellen Wochen. Allerdings gab
158 es in der Gruppe mit verzögertem Abnabeln zahlreiche Protokollverletzungen [46]. In den
159 britischen Leitlinien zur fetalen und pädiatrischen Transfusion von 2016 wird verzögertes
160 Abnabeln für reife Neugeborene und Frühgeborene empfohlen [47].

161

Bei reifen Neugeborenen, die keine Reanimation benötigen, soll eine autologe Plazentabluttransfusion, z. B. durch verzögertes Abnabeln, durchgeführt werden.	1B
Bei Frühgeborenen soll eine autologe Plazentabluttransfusion, z. B. durch verzögertes Abnabeln, durchgeführt werden.	1B

162

163 10.5 Literatur

- 164 1. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und
165 zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017. Köln:
166 Deutscher Ärzteverlag.
- 167 2. Brecher ME, Goodnough LT: The rise and fall of preoperative autologous blood
168 donation. *Transfusion* 2001; 41(12): 1459–62.
- 169 3. Axelrod FB, Pepkowitz SH, Goldfinger D: Establishment of a schedule of optimal
170 preoperative collection of autologous blood. *Transfusion* 1989; 29(8): 677–80.
- 171 4. Paul-Ehrlich Institut: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG).
172 [https://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-](https://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html)
173 [transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html](https://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html) (last accessed on 26 April 2019).
- 174 5. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al.: Pre-operative autologous donation for
175 minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):
176 CD003602.
- 177 6. Singbartl G: Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical
178 parameters determine efficacy of the autologous predeposit. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(3):
179 143–51.
- 180 7. Singbartl G, Malgorzata S, Quoss A: Preoperative autologous blood donation - part II.
181 Adapting the predeposit concept to the physiological basics of erythropoiesis improves its
182 efficacy. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(3): 153–60.
- 183 8. Singbartl G: Pre-operative autologous blood donation: clinical parameters and efficacy.
184 *Blood Transfus* 2011; 9(1): 10–8.
- 185 9. Rock G, Bormanis J, Neurath D: The development of an optimized autologous blood
186 donation program. *Transfus Apher Sci* 2005; 33(3): 325–31.
- 187 10. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, et al.: Avoidance of allogeneic blood transfusions by
188 treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-
189 heart surgery. *Blood* 1997; 89(2): 411–8.
- 190 11. Vargas-Pabon M, Diaz-Trapiella A, Hurtado MJ, Diaz Varela N, Cerra Sabio JL:
191 Erythropoietin as adjuvant to pre-operative autologous blood donation in total hip
192 arthroplasty: new algorithm for use. *Transfus Apher Sci* 2005; 33(2): 91–7.
- 193 12. Weisbach V, Skoda P, Rippel R, et al.: Oral or intravenous iron as an adjuvant to
194 autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion*
195 1999; 39(5): 465–72.
- 196 13. Tseliou P, Apostolopoulos DJ, Chronopoulos G, Antonopoulos A, Korovesis P:
197 Experience with predeposition of autologous blood in elective orthopaedic and plastic
198 surgery: the role of oral iron medication. *Haematologia (Budap)* 2002; 32(4): 355–61.
- 199 14. Mempel W: Tiefgefrierung der Erythrozyten bereits eine Routinemaßnahme. In:
200 Schleinzer W, Singbartl G (eds.): Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin
201 [CAT-Symposium, Hamburg, 18. - 19. Januar 1991]. Basel: Karger 1993; 223–227.
- 202 15. Kick O, Daniel E: Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic
203 hemodilution. *Transfusion* 1997; 37(2): 141–3.

- 204 16. Terai A, Terada N, Yoshimura K, et al.: Use of acute normovolemic hemodilution in
205 patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2005; 65(6): 1152–6.
- 206 17. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA: Does acute normovolemic hemodilution reduce
207 perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of*
208 *Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; 86(1): 9–15.
- 209 18. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Effectiveness
210 of acute normovolemic hemodilution to reduce the need for allogeneic blood.: Statement of
211 the Working Group „Autologous Haemotherapy“ der DGTI. *Transfus Med Hemother* 2000;
212 27(4): 213–6.
- 213 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): NICE guidance:
214 Intraoperative blood cell salvage in obstetrics. www.nice.org.uk/guidance/ipg144 (last
215 accessed on 16 August 2019).
- 216 20. Seyfried T, Hansen E: Maschinelle Autotransfusion. *Anaesthesist* 2019; 68(2): 69–82.
- 217 21. Kessack LK, Hawkins N: Severe hypotension related to cell salvaged blood transfusion
218 in obstetrics. *Anaesthesia* 2010; 65(7): 745–8.
- 219 22. Sullivan IJ, Ralph CJ: Obstetric intra-operative cell salvage: a review of an established
220 cell salvage service with 1170 re-infused cases. *Anaesthesia* 2019; 74(8): 976–83.
- 221 23. Yokomuro M, Ebine K, Shiroma K, et al.: Safety and efficacy of autologous platelet
222 transfusion in cardiac surgery: comparison of cryopreservation, blood collection on the day
223 before surgery, and blood collection during surgery. *Cryobiology* 1999; 38(3): 236–42.
- 224 24. Torretta L, Perotti C, Pedrazzoli P, et al.: Autologous platelet collection and storage to
225 support thrombocytopenia in patients undergoing high-dose chemotherapy and circulating
226 progenitor cell transplantation for high-risk breast cancer. *Vox Sang* 1998; 75(3): 224–9.
- 227 25. Montana M, Tabélé C, Curti C, et al.: Organic glues or fibrin glues from pooled plasma:
228 efficacy, safety and potential as scaffold delivery systems. *J Pharm Pharm Sci* 2012; 15(1):
229 124–40.
- 230 26. Schliephake H, Sicilia A, Nawas BA, et al.: Drugs and diseases: Summary and
231 consensus statements of group 1. The 5th EAO Consensus Conference 2018. *Clin Oral*
232 *Implants Res* 2018; 29 Suppl 18: 93–9.
- 233 27. Panda S, Karanxha L, Goker F, et al.: Autologous Platelet Concentrates in Treatment
234 of Furcation Defects-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6).
- 235 28. Chang H-C, Sung C-W, Lin M-H: Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma
236 Combined With Ablative Fractional Carbon Dioxide Laser for Acne Scars: A Systematic
237 Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J* 2019; 39(7): NP279-NP287.
- 238 29. Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andia I, et al.: Platelet-rich plasma for the
239 treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2019; 27(2): 170–
240 82.
- 241 30. Houck DA, Kraeutler MJ, Thornton LB, McCarty EC, Bravman JT: Treatment of Lateral
242 Epicondylitis With Autologous Blood, Platelet-Rich Plasma, or Corticosteroid Injections: A
243 Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(3):
244 2325967119831052.
- 245 31. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL: Current Clinical Recommendations for
246 Use of Platelet-Rich Plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018; 11(4): 624–34.
- 247 32. Li A, Yang H, Zhang J, Chen S, Wang H, Gao Y: Additive effectiveness of autologous
248 platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects: A PRISMA-compliant meta-analysis.
249 *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(11): e14759.

- 250 33. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, et al.: Responsible, Safe, and Effective Use of
251 Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain
252 Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2019; 22(1S): S1-S74.
- 253 34. Wang Y, Han C, Hao J, Ren Y, Wang J: Wirksamkeit von Injektionen mit „platelet-rich
254 plasma“ zur Behandlung einer Achillessehnenentzündung Systematischer Review von
255 qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien. *Orthopade* 2019.
- 256 35. Engelmann K, Sievert U, Hölig K, et al.: Wirkung von autologem
257 Thrombozytenkonzentrat auf den anatomischen und funktionellen Erfolg bei der Chirurgie
258 des Makulaforamens im Spätstadium Eine retrospektive Analyse. *Bundesgesundheitsblatt*
259 *Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(11-12): 1289–98.
- 260 36. Rauz S, Koay S-Y, Foot B, et al.: The Royal College of Ophthalmologists guidelines on
261 serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye*
262 (Lond) 2018; 32(1): 44–8.
- 263 37. Soni NG, Jeng BH: Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J*
264 *Ophthalmol* 2016; 100(1): 22–7.
- 265 38. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK: Autologous serum eye drops for
266 dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD009327.
- 267 39. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von
268 hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung. DOI:
269 10.3238/arztebl.2019.rl_haematop_sz02 (last accessed on 20 August 2019).
- 270 40. Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al.: Placental transfusion strategies in very
271 preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124(1): 47–
272 56.
- 273 41. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al.: Delayed vs early umbilical cord clamping for
274 preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(1):
275 1–18.
- 276 42. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T: Effect of timing of umbilical cord
277 clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal
278 and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(8): CD003248.
- 279 43. Al-Wassia H, Shah PS: Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a
280 systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169(1): 18–25.
- 281 44. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, Veciana M de: The effects of umbilical
282 cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2013;
283 33(10): 763–7.
- 284 45. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, et al.: Milking compared with delayed cord clamping to
285 increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet*
286 *Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1): 205–11.
- 287 46. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al.: Delayed versus Immediate Cord Clamping in
288 Preterm Infants. *N Engl J Med* 2017; 377(25): 2445–55.
- 289 47. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses,
290 neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.

1 11 Unerwünschte Transfusionsreaktionen

2 11.1 Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akut auftretenden
3 Transfusionsreaktionen

4 Akut auftretende Transfusionsreaktionen umfassen alle unerwünschten Reaktionen (Adverse
5 Reactions) bei der Gabe von Blutkomponenten, die in unmittelbarem zeitlichem
6 Zusammenhang mit der Anwendung stehen, d. h. in der Regel während der
7 Komponentengabe oder in einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Komponentengabe
8 auftreten. Je nach Ausprägung der klinischen Reaktion können diese Nebenwirkungen in
9 drei Schweregrade (vgl. Tabelle 11.1.1) eingeordnet werden.

10

11 Tab. 11.1.1: Klinische Einordnung akuter Transfusionsreaktionen

	Klinische Symptomatik	Wahrscheinliche Ursachen	Unmittelbares Vorgehen	Weitere unmittelbare Abklärung
I	Urtikaria und/oder Pruritus	Allergische Reaktion	Transfusion unterbrechen Klinische Untersuchung Antihistaminika erwägen Transfusion fortsetzen, wenn keine Verschlechterung	keine
II	Urtikaria Pruritus Fieber Rigor Ruhelosigkeit Tachykardie Angst Palpitationen Leichte Dyspnoe Kopfschmerzen	Allergische Reaktion Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion Bakterielle Kontamination der Komponente	Transfusion unterbrechen Klinische Untersuchung Antihistaminika/Paracetamol erwägen Patient beobachten Falls dringender Transfusionsbedarf: Transfusion weiterer Komponenten (nicht der auslösenden Komponente) unter engmaschiger Kontrolle	Ausschluss einer Hämolyse (s. Kap. 11.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (s. Kap. 11.2.4)

	Klinische Symptomatik	Wahrscheinliche Ursachen	Unmittelbares Vorgehen	Weitere unmittelbare Abklärung
III	Fieber Rigor Ruhelosigkeit Blutdruckabfall Tachykardie Dunkler Urin Unerklärte Blutung Brustschmerz Lenden-/Rückenschmerzen Schmerzen an der Infusionsstelle Kopfschmerzen Atemnot	A) -ohne führende Lungensymptomatik: Akute intravasale Hämolyse; Schock bei bakterieller Kontamination; Anaphylaxie B) -mit führender Lungensymptomatik: Hypervolämie; Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	Transfusion unterbrechen Klinische Untersuchung Unmittelbare Notfallversorgung nach Leitsymptomen (Kreislauf, Atemwege)	Verwechslung ausschließen Ggf. Bedside-Test wiederholen Ausschluss einer Hämolyse (s. Kap. 11.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (s. Kap. 11.2.4) Bei führender Lungensymptomatik: Ausschluss TRALI (s. Tab. 11.1.2; s. Kap. 11.2.5)

12

13 Die häufigsten akuten Reaktionen sind Fieber, Schüttelfrost und Urtikaria. Die häufigsten
14 schwerwiegenden Reaktionen umfassen akute allergische/anaphylaktische
15 Transfusionsreaktionen (ATR), transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO),
16 hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR) und Fehltransfusionen (Spontanmeldungen
17 2016-2017, bestätigt) [1].

18 Treten während der Transfusion unerwünschte Reaktionen auf, so muss die Transfusion
19 je nach Schwere und Art der Symptome unterbrochen bzw. abgebrochen und der
20 transfundierende Arzt sofort benachrichtigt werden. Der venöse Zugang ist für eine
21 möglicherweise erforderlich werdende Therapie offen zu halten. Bis zur Klärung sollte,
22 soweit klinisch vertretbar, die Gabe weiterer Blutkomponenten unterbleiben. Der Patient
23 bedarf bis zum Abklingen der Symptome der kontinuierlichen Überwachung [2].

24 Vorrangig ist der Nachweis bzw. Ausschluss einer intravasalen Hämolyse, die durch den
25 sofortigen Nachweis einer Rotverfärbung des Plasmas und/oder des Urins erkennbar ist und
26 durch eine Bestimmung des freien Hämoglobins zu objektivieren ist. Da dieser Parameter in
27 Akutlabors häufig nicht zur Verfügung steht, kann alternativ Haptoglobin bestimmt werden,
28 hier sind jedoch u. U. Verlaufsmessungen erforderlich, da Haptoglobin als Akute-Phase-
29 Protein starken Schwankungen unterliegt.

30 Um die Informationswege kurz zu halten, ist – entsprechend den Vorgaben des
31 hausinternen Qualitätssicherungssystems – möglichst durch den transfundierenden Arzt
32 dafür Sorge zu tragen, dass das asservierte Material (verschlossener Blutbeutel, EDTA-
33 Blutprobe des Patienten) mit schriftlichen Unterlagen an das immunhämatologische Labor
34 geschickt wird, wenn weiterführende Untersuchungen erforderlich sind. Bei hämolytischen
35 Transfusionsreaktion sollte ein transfusionsmedizinisch erfahrenes Laboratorium
36 eingeschaltet werden [2].

37

Bei allen Grad III-Reaktionen (siehe Tabelle 11.1.1) soll eine akute hämolytische Transfusionsreaktion mit intravasaler Hämolyse ausgeschlossen werden.	1 C+
Bei fieberhaften Reaktionen mit Temperaturanstieg um mehr als 2 °C sollen Blutkulturen vom Präparat und Empfänger in einem mikrobiologischen Labor veranlasst werden.	1 C+
Bei Transfusionsreaktionen mit führender Lungensymptomatik soll eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ausgeschlossen werden.	1 C+

38

39 Tab. 11.1.2: Klinische Differenzialdiagnostik bei akuter Transfusionsreaktion mit führender
40 Lungensymptomatik [3]

	TACO (Transfusions- assoziierte Volumenüberladung)	TRALI (Transfusions- assoziierte akute Lungeninsuffizienz)	TAD (Transfusions- assoziierte Dyspnoe)
Respiratorische Insuffizienz	Ja	Ja	Ja
Risikofaktoren	Kardiovaskuläre, renale, pulmonale Erkrankung	Direkte Lungenschädigung (Aspiration, Pneumonie, toxische Inhalation, Lungenkontusion, Beinahe-Ertrinken). Indirekte Lungenschädigung (Schwere Sepsis, Schock, Polytrauma, Verbrennung, Akute Pankreatitis, Drogen- Überdosierung) Antikörper des Spenders gegen HNA/HLA Antigene des Patienten	Unbekannt
Pulmonales Ödem	Ja	Ja	Unbekannt
Rasselgeräusche bei Auskultation	Ja	Ja	Unbekannt
Giemen	Möglich	Möglich	Unbekannt
Diagnose unterstützt, wenn	Orthopnoe erhöhter Jugularvenendruck in schweren Fällen schaumiges Sputum (ggf. rötlich)	Reichlich schaumiges Sputum (typischerweise rötlich)	Unbekannt
Röntgenologisch: erhöhte Dichte der Lungen	Ja	Ja	Unbekannt

	TACO (Transfusions- assoziierte Volumenüberladung)	TRALI (Transfusions- assoziierte akute Lungeninsuffizienz)	TAD (Transfusions- assoziierte Dyspnoe)
Diagnose unterstützt, wenn	Kerley-B Linien Peribronchiale Manschettenbildung Pleuraerguss	Typischerweise kein Pleuraerguss	Unbekannt
Beginn	Während/bis zu 12 Stunden	Während/bis zu 6 Stunden	Während/bis zu 24 Stunden
Positive Flüssigkeitsbilanz	Ja	Nein	Nein
Ansprechen auf Diuretika	Ja (mit klinischer Verbesserung)	Nein	Nein
Anstieg des BNP- Plasmaspiegels	Ja (ggf. erhöht vor Transfusion)	Nein/ggf. leichter Anstieg	Unbekannt
Gewichtszunahme	Wahrscheinlich	Unwahrscheinlich	Unwahrscheinlich
Kardiovaskuläre Symptomatik	Ja	Möglich	Unbekannt
Tachykardie	Ja	Ja	Unbekannt
Hypotension	Möglich	Wahrscheinlich	Unbekannt
Hypertension	Wahrscheinlich	Nein	Unbekannt
Erhöhte Blutdruckamplitude	Wahrscheinlich	Nein	Unbekannt
Transienter Abfall der Leukozytenzahl	Unbekannt	Möglich	Unbekannt
Temperaturanstieg	Möglich	Möglich	Unbekannt

- 41 Abkürzungen:
42 HNA = Humane Neutrophilen-Antigene
43 HLA = Humane Leukozytenantigene
44 BNP = Brain Natriuretic Peptide.

45 11.2 Akut auftretende Transfusionsreaktionen

46 11.2.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR)

47 Definition

48 Die hämolytische Transfusionsreaktion ist durch klinische Symptome und Laborbefunde
49 einer transfusionsassoziierten Hämolyse gekennzeichnet. Die Hämolyse kann intravasal
50 oder extravasal sowie akut (innerhalb von 24 Stunden) oder verzögert auftreten (> 24
51 Stunden bis 28 Tage) [4].

52 Häufige Symptome einer AHTR

- 53 ♦ Fieber
- 54 ♦ Frösteln/Schüttelfrost
- 55 ♦ Gesichtsrötung

- 56 ♦ Rückenschmerzen
- 57 ♦ Abdominelle Schmerzen
- 58 ♦ Schmerzen in der Nierengegend
- 59 ♦ Übelkeit/Erbrechen
- 60 ♦ Diarrhoe
- 61 ♦ Hypotension
- 62 ♦ Blässe
- 63 ♦ Ikterus
- 64 ♦ Oligo-/Anurie
- 65 ♦ Diffuse Blutungen
- 66 ♦ Dunkler Urin

67

68 Häufige Laborbefunde

- 69 ♦ Hämoglobinämie
- 70 ♦ Hämoglobinurie
- 71 ♦ Abfall des Serum-Haptoglobinspiegels
- 72 ♦ Anstieg des unkonjugierten (indirekten) Bilirubinspiegels
- 73 ♦ Anstieg des Lactatdehydrogenase (LDH) – Spiegels
- 74 ♦ Abfall des Hämoglobinspiegels

75 In Fällen einer AHTR sind nicht alle klinischen Symptome und Laborbefunde vorhanden.
 76 In der Regel zeigt die blutgruppenserologische Untersuchung auffällige Befunde. Die
 77 Abwesenheit blutgruppenserologischer Auffälligkeiten schließt eine AHTR nicht aus. Nicht-
 78 immunologische Faktoren, z. B. Fehlfunktion einer Pumpe oder eines Blutwärmergerätes,
 79 Beimengung hypotoner Lösungen, können ebenfalls zu einer AHTR führen (siehe unten).

80 Ätiologie und Vorkommen

81 Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp haben ihre Ursache in der Regel im
 82 Vorliegen von Alloantikörpern im Empfängerserum gegen Antigene auf den transfundierten
 83 Erythrozyten. Sie treten daher in typischer Weise bei AB0-inkompatibler Transfusion von
 84 Erythrozytenkonzentraten (EK) auf, meist bei Übertragung eines EK der Blutgruppe A auf
 85 einen Empfänger mit der Blutgruppe 0 (major-inkompatible Transfusion). Bei einer rein
 86 zufällig erfolgenden Fehlzusammenführung eines EK besteht eine Wahrscheinlichkeit von etwa
 87 einem Drittel, dass es hierbei zu einer major-inkompatiblen Übertragung kommt. Die
 88 hämolytische Transfusionsreaktion (akut und verzögert) ist die dritthäufigste
 89 schwerwiegende Transfusionsreaktion (Spontanmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut
 90 2016-2017 [1]). Im Zeitraum 2016-2017 wurden 74 bestätigte Fälle einer hämolytischen
 91 Transfusionsreaktion (drei Todesfälle) sowie 52 Fehltransfusionen mit schwerwiegender
 92 Reaktion (drei Todesfälle) gemeldet [1]. Granulozytenkonzentrate enthalten
 93 herstellungsbedingt einen relativ hohen Anteil an Erythrozyten, sodass hämolytische
 94 Transfusionsreaktionen vom Soforttyp auch bei AB0-inkompatibler Granulozytentransfusion
 95 gesehen werden.

96 Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp können nach Transfusion von
 97 AB0-inkompatiblen, plasmahaltigen Blutkomponenten (Thrombozytenkonzentrate,
 98 gefrorenes Frischplasma) auftreten, wenn der Spender hochtitrige, hämolytisch wirksame
 99 AB0-Antikörper besitzt und/oder relativ große Volumina transfundiert werden, z. B. bei
 100 Neugeborenen und Kindern (minor-inkompatible Transfusion).

101 Präformierte Alloantikörper im Empfängerserum gegen andere Blutgruppenmerkmale (wie
102 die des Rhesus-Systems) sind selten die Ursache einer hämolytischen Sofortreaktion.

103 Symptomatik

104 Die klinische Symptomatik ist sehr variabel: Fieber, Schweißausbruch, Tachykardie, Hypo-
105 tonie/Schock, Schüttelfrost, Unruhe, Angst, Rücken-/Flanken-/Brustschmerzen, Schmerzen
106 an der Infusionsstelle, gesichts-/stammbetonte Hautrötung, Übelkeit und Erbrechen sowie
107 Dyspnoe werden beobachtet. Im Anschluss an die Hämolyse können Blutungen durch
108 disseminierte intravasale Gerinnung, Hämoglobinurie und Nierenversagen beobachtet
109 werden.

110 Bei Patienten in Narkose können Hypotonie und ungewöhnlich starke Blutungen im
111 Wundgebiet die einzigen Symptome sein.

112 Diagnostik

113

Bei V. a. eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) soll die Identität des Patienten und der Blutkomponente sowie die AB0-Kompatibilität unter Heranziehung der Begleitpapiere geprüft werden.	1 C+
Der AB0-Identitätstest (Bedside-Test) soll an einer neuen Blutprobe des Patienten und einer neuen Probe aus der implizierten Blutkomponente wiederholt werden.	1 C+

114

115 Laboratoriumsdiagnostik

116

Bei V.a. eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) soll folgende Labordiagnostik durchgeführt werden: Visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas auf Rotfärbung, Bestimmung des freien Hämoglobin im Plasma sowie des freien Hämoglobin im Urin.	1 C+
Falls eine Messung freien Hämoglobins nicht möglich ist, sollen alternativ Haptoglobin und LDH-Aktivität gemessen werden; hier empfiehlt sich ggf. die Bestimmung von Verlaufswerten, um die Hämolyse laborchemisch sichern zu können.	1 C+
Bei gesicherter Hämolyse sollen der direkte Antihumanglobulintest, eine serologische Verträglichkeitsprobe und ein Antikörpersuchtest mit prä- und posttransfusionellem Empfängerblut durchgeführt werden.	1 C+
Bei Verdacht auf Vorliegen einer Gerinnungsstörung sollen gezielte hämostaseologische Untersuchungen veranlasst werden ggf. einschließlich Diagnostik einer Verbrauchskoagulopathie.	1 C+

117

118 Differenzialdiagnosen

119 Schock bei bakterieller Kontamination (s. Abschnitt 11.2.4), anaphylaktische Reaktion (s.
120 Abschnitt 11.2.3).

121 Management:

122 Allgemeinmaßnahmen (s. Abschnitt 11.1: Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen
123 halten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich –
124 erst nach Klärung der Ätiologie.)

125

Bei Fehltransfusionen soll das zuständige Labor unmittelbar informiert werden (ein weiterer Patient könnte infolge Überkreuz-Verwechslung betroffen sein!).	1 C+
Eine ausreichende renale Ausscheidung des freien Hämoglobins soll sichergestellt werden (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration).	1 C+
Der Gerinnungsstatus soll überwacht werden.	1 C+

126

127 Keine Evidenz existiert für spezifische Interventionen in der Behandlung der AHTR. m
 128 Rahmen von Fallberichten/Fallserien wurde ein Nutzen der Behandlung mit Erythrozyten-
 129 und/oder Plasmaaustausch, Komplementinhibitoren oder i.v. Immunglobulin beschrieben [5].

130

Die hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) könnte mit Erythrozyten- und/oder Plasmaaustausch behandelt werden [5].	2 C
Die hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) könnte mit Komplement-Inhibitoren behandelt werden [5].	2 C
Die hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) könnte mit i.v. Immunglobulin behandelt werden [5].	2 C

131

132 Prophylaxe

133 Die Festlegungen der Richtlinie Hämotherapie zur Sicherstellung der Patientenidentität und
 134 AB0-Kompatibilität sind einzuhalten. Siehe auch: Synopse der Prozess-Schritte zur sicheren
 135 Transfusion, Musterarbeitsanweisung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten [6].
 136 Technologien zur Identifikation des Patienten und der Blutprodukte (Barcode, RFID) können
 137 die Transfusionsicherheit erhöhen [5].

138 Transfusion hämolytischer Erythrozytenkonzentrate

139 Hämolysen in nennenswertem Umfang können bei nicht sachgerechter Lagerung
 140 (akzidentelles Gefrieren!), unsachgemäßer Erwärmung oder durch unzulässige Beimischung
 141 von Medikamenten und hyper- oder hypotonen Lösungen zum EK auftreten.

142 Das Auftreten schwerwiegender Gerinnungsstörungen mit Gefahr der disseminierten
 143 intravasalen Gerinnung ist nicht auszuschließen. Die Patienten sind engmaschig zu
 144 überwachen, der Gerinnungsstatus ist wiederholt zu prüfen. Die Festlegungen der Richtlinie
 145 Hämotherapie zur Lagerung, zum Transport, zur Handhabung und zur Transfusion von
 146 Erythrozytenkonzentraten sind einzuhalten [2].

147 11.2.2 Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)

148 Definition

149 Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome innerhalb von 4 Stunden nach
 150 Transfusion:

151 ♦ Fieber (≥ 38 °C oral oder äquivalent oder Temperaturanstieg um ≥ 1 °C),

152 ♦ Frösteln/Schüttelfrost,

153 ggf. begleitet von Kopfschmerzen und Übelkeit. Ausschluss einer hämolytischen
 154 Transfusionsreaktion, einer bakteriellen Kontamination oder einer Folge der
 155 Grunderkrankung. Die FNHTR kann ohne Fieber auftreten (nur Frösteln/Schüttelfrost) [4].

156 Ätiologie und Vorkommen

157 Die Freisetzung von Zellinhaltsstoffen aus Leukozyten während der Herstellung, Lagerung
 158 oder Transfusion wird als eine wesentliche Ursache febriler Reaktionen angenommen.

159 Febrile Reaktionen können auch auftreten, wenn antileukozytäre Antikörper des Empfängers
 160 (insbesondere HLA-Antikörper) mit kontaminierenden Leukozyten in Thrombozyten- oder
 161 Granulozytenkonzentraten oder antithrombozytäre Antikörper mit HPA- und/oder HLA-
 162 Merkmalen der transfundierten Thrombozyten reagieren. Febrile, nicht-hämolytische
 163 Transfusionsreaktionen werden seit Einführung der allgemeinen Leukozytendepletion nur
 164 noch sehr selten beobachtet (< 0,1%) [7–10].

165 Symptomatik

166 Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1° C), Schüttelfrost, Kältegefühl, die meist
 167 30–60 Minuten nach Einleitung der Transfusion beginnen; gelegentlich Hypotension und
 168 gesichts-/stamm-betonte Hautrötungen („Flush“).

169 Diagnostik

170 Eine spezifische Diagnostik steht nicht zur Verfügung.

171 Differenzialdiagnosen

172 Akute Hämolyse, allergische Reaktion, bakteriell kontaminierte Blutkomponente.

173 Management

174 Allgemeinmaßnahmen (s. Abschnitt 11.1: Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen
 175 halten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich –
 176 erst nach Klärung der Ätiologie.)

177 Akut auszuschließen sind die intravasale Hämolyse (u. a. Fehltransfusion/Verwechslung?,
 178 s. Abschnitt 11.2.1) und bei Temperaturanstieg über 2 °C oder anderen Zeichen einer
 179 septischen Transfusionsreaktion [5].

180

Bei fieberhaften Reaktionen mit Temperaturanstieg um mehr als 2 °C oder anderen Zeichen einer septischen Transfusionsreaktion sollen Blutkulturen vom Präparat und Empfänger in einem mikrobiologischen Labor veranlasst werden.	1 C+
--	------

181

Die febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) soll mit Antipyretika behandelt werden [5].	1 A
Schüttelfrost im Rahmen einer febrilen, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) könnte mit Pethidin behandelt werden [5].	2 C

182

183 Prophylaxe

184

Ein Prämedikation mit Antipyretika zur Prophylaxe einer FNHTR ist nicht effektiv und soll daher nicht erfolgen [5].	1 A
---	-----

185

186 11.2.3 Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR)

187 Definition

188 Eine allergische Reaktion entsteht typischerweise durch Interaktion eines Allergens und
 189 präformierten Antikörpern. Ein Anstieg des Serumspiegels der Mastzell-Tryptase stellt ein
 190 Hilfsmittel zur Bestätigung einer anaphylaktischen Reaktion dar. Absoluter IgA-Mangel
 191 und/oder anti-IgA im Empfänger sind mit schweren allergischen Reaktionen assoziiert
 192 worden, stellen jedoch nur eine seltene Ursache neben vielen anderen dar [4].

193 Ätiologie und Vorkommen

194 Als übliche Ursache allergischer Reaktionen werden Antikörper im Empfängerserum gegen
195 Plasmaproteine des Spenders angesehen. Die akute/allergische Transfusionsreaktion ist mit
196 Abstand die häufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion [1]. Auf Grundlage der
197 Spontanmeldungen 2016 bis 2017 an das Paul-Ehrlich-Institut wird die Rate
198 schwerwiegender ATR mit 25,66/10⁶ Erythrozytenkonzentrate, 77,63/10⁶
199 Thrombozytenkonzentrate und 19,13/10⁶ Plasmen angegeben. In diesem Zeitraum wurden
200 309 bestätigte Fälle, davon drei tödliche Verläufe gemeldet [1].

201 Symptomatik [4]

202 Eine allergische Reaktion kann auf mukokutane Symptome beschränkt sein:

- 203 ♦ Makulopapulöses (morbilliformes) Exanthem mit Juckreiz,
- 204 ♦ Urtikaria,
- 205 ♦ Lokalisiertes Angioödem,
- 206 ♦ Ödem der Lippen, Zunge und Uvula,
- 207 ♦ Periorbitaler Juckreiz, Erythem und Ödem,
- 208 ♦ Konjunktivales Ödem,

209 die während oder innerhalb von 4 Stunden nach Transfusion auftreten. Bleibt die
210 Symptomatik auf mukokutane Symptome beschränkt, ist die Reaktion nicht unmittelbar
211 lebensbedrohend und spricht schnell auf symptomatische Behandlung an (Antihistaminika,
212 Glukokortikoide).

213 Der Schweregrad dieser allergischen Reaktion wird als Grad I, d.h. nicht-schwerwiegend,
214 klassifiziert.

215 Eine allergische Reaktion kann das respiratorische und kardiovaskuläre System
216 involvieren und sich als anaphylaktische Reaktion präsentieren. Eine anaphylaktische
217 Reaktion ist, zusätzlich zu mukokutanen Symptomen, durch Kompromittierung der Luftwege
218 oder schwere Hypotonie, die Vasopressortherapie erfordert, oder assoziierte Symptome, z.
219 B. Hypotonie, Synkope, gekennzeichnet. Die respiratorischen Symptome können sich
220 laryngeal, z. B. durch Engegefühl im Rachen, Dysphagie, Dysphonie, Heiserkeit und Stridor,
221 oder pulmonal, z. B. durch Dyspnoe, Husten, Giemen/Bronchospasmus und Hypoxämie
222 manifestieren. Eine anaphylaktische Reaktion tritt in der Regel während oder sehr kurz nach
223 Transfusion auf.

224 Der Schweregrad dieser allergischen Reaktion wird abhängig vom Verlauf und dem
225 Ausgang als Grad II (schwerwiegend), III (lebensbedrohend) oder IV (Tod) klassifiziert.

226 Diagnostik

227 Akut auszuschließen sind bei Grad III-Reaktionen die intravasale Hämolyse und eine
228 bakterielle Kontamination der Blutkomponente (s. 11.1). Diagnostik im Rahmen der
229 Sekundärprophylaxe: siehe unten.

230 Differenzialdiagnosen

231 Akute Hämolyse, bakterielle Kontamination der Blutkomponente.

232 Management

233 Allgemeinmaßnahmen (s. Abschnitt 11.1: Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen
234 halten, symptomatische Therapie [11], Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit
235 möglich – erst nach Klärung der Ätiologie).

236 Milde allergische Transfusionsreaktionen (Grad I) sollten auf die Gabe von Antihistaminika
237 (H1-Rezeptor-Antagonisten) ansprechen [5].

238

Die Stadien bezogene Behandlung der akuten allergischen/anaphylaktischen Transfusionsreaktion soll wie bei anderen allergischen Reaktionen erfolgen [11].	1 A
---	-----

239

240 Wenn allergische Transfusionsreaktionen auf kutane Symptome beschränkt bleiben, kann
 241 die Transfusion mit demselben Blutprodukt mit reduzierter Flussgeschwindigkeit und unter
 242 direkter Beobachtung fortgesetzt werden, wenn die Symptome auf die Behandlung
 243 angesprochen haben [5].

244 (Sekundär-)Prophylaxe

245 Die Reduktion von Plasmaproteinen aus zellulären Blutprodukten durch Waschen oder
 246 Zentrifugation reduziert die Inzidenz allergischer Reaktionen. Beide Maßnahmen mindern
 247 jedoch die Produktqualität und verkürzen die Haltbarkeit [5]. Thrombozytenkonzentrate, die
 248 mit Additiv-Lösungen hergestellt werden, haben einen geringeren Plasma-Anteil und zeigen
 249 eine niedrigere Rate allergischer Reaktionen [5].

250

Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion sollte die Vorstellung bei einem Allergologen/Immunologen erfolgen. Eine Defizienz von Serumproteinen (z. B. IgA, Haptoglobin) sollte ausgeschlossen werden [5].	1 C
Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion könnten weitere Transfusionen unter klinischen Bedingungen mit Überwachung des Patienten und Reanimationsbereitschaft durchgeführt werden [5].	2 C
Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion könnten Plasma-reduzierte (gewaschene) zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden [5].	2 C
Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion könnte eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen [5].	2 C
Nach schweren anaphylaktischen Reaktionen könnten Patienten mit nachgewiesenem absolutem IgA-Mangel und Ausbildung von Anti-IgA mit gewaschenen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden. Plasmatransfusionen könnten bei diesen Patienten mit IgA-Mangelplassen durchgeführt werden [5].	2 C
Bei Patienten ohne Vorgeschichte einer allergischen Transfusionsreaktion oder einer nur milden Reaktion in der Vorgeschichte wird eine Prämedikation mit Antihistaminika nicht empfohlen [5].	2 C

251

252 11.2.4 Transfusionsbedingte bakterielle Infektion

253 Definition:

254 Auftreten von Fieber > 39 °C oder ein Temperaturanstieg um 2 °C innerhalb von 24 Stunden,
 255 begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie; Nachweis des Bakteriums und ggf. desselben
 256 Bakterienstammes im transfundierten Blutprodukt und/oder beim Empfänger [1].

257 Ätiologie und Vorkommen

258 Mikroorganismen aus dem Blut oder von der Haut des Spenders können zur Kontamination
 259 von Blutprodukten führen. Aufgrund der Lagertemperatur können sich in
 260 Erythrozytenkonzentraten nur wenige Keimarten ausreichend vermehren, darunter
 261 typischerweise Yersinien, die einen Endotoxinschock beim Empfänger auslösen können
 262 (Einzelfälle). In Thrombozytenkonzentraten hingegen können sich auch übliche residente
 263 Keime der Spenderhautflora vermehren, wie Koagulase-negative Staphylokokken und
 264 Propionibakterien. Die klinische Relevanz einiger dieser Erreger ist allerdings unklar [1].

265 Aus epidemiologischer Sicht muss zwischen der Häufigkeit von Bakteriennachweisen in
 266 Blutkomponenten und der Häufigkeit klinischer Reaktionen auf kontaminierte Präparate
 267 unterschieden werden, da ein Teil kontaminierter, transfundierter Thrombozytenkonzentrate
 268 nicht zu klinischen Reaktionen führt [12]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden dem Paul-
 269 Ehrlich-Institut 90 Verdachtsfälle, davon 9 bestätigte Fälle einer transfusionsbedingten
 270 bakteriellen Infektion gemeldet. In diesem Zeitraum traten drei Todesfälle auf, die alle durch
 271 Transfusion von Thrombozytenkonzentraten verursacht waren [1].

272 Herstellerseitige Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer transfusionsbedingten
 273 bakteriellen Infektion sind Spenderrückstellungen, standardisierte Spenderarmdesinfektion,
 274 „Predonation-Sampling“ sowie die Verkürzung der maximalen Haltbarkeit von
 275 Thrombozytenkonzentraten auf 4 Tage. Der mögliche Nutzen weiterer Maßnahmen
 276 (Bakteriennachweis mit Kulturmethoden oder Schnellmethoden zur Verlängerung der
 277 Haltbarkeit, Pathogenreduktionsmethoden) ist auch unter Abwägung möglicher Risiken
 278 seitens der Zulassungsbehörde noch nicht abschließend geklärt (Stand 2019).

279 Das Auftreten spezifischer Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Treponemen,
 280 Borrelien oder Rickettsien ist eine Rarität [1].

281 Symptomatik

282 Die Symptome einer septischen Reaktion können je nach Schweregrad denen der
 283 hämolytischen Transfusionsreaktion vom Soforttyp oder denen der fieberhaften, nicht-
 284 hämolytischen Transfusionsreaktion ähneln (Grad II–Grad III). Im Vordergrund stehen meist
 285 Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen und/oder Diarrhö, ausgeprägte Hypotonie und Tachykardie,
 286 die oft noch unter der Transfusion, selten einige Stunden später auftreten.

287 Diagnostik

288 Akut auszuschließen ist bei Grad III-Reaktionen die intravasale Hämolyse (s. Abschnitt 11.1).

289

Bei transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen soll zunächst über das Labor ein Ausstrich aus dem Blutpräparat mit Gramfärbung erfolgen. Ferner sollen mikrobiologische Kulturen aus den transfundierten Einheiten und aus dem Blut des Empfängers veranlasst werden. Beim Nachweis derselben Bakterienspezies in der Blutkomponente und in der Blutkultur des Patienten soll ein Vergleich von Bakteriengenomsequenzen durchgeführt werden.	1 C+
--	------

290

291 Differenzialdiagnosen

292 Akute Hämolyse, allergische Reaktion, febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion.

293 Management:

294 Allgemeinmaßnahmen (s. Abschnitt 11.1: Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen
 295 halten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich –
 296 erst nach Klärung der Ätiologie.)

297

Patienten mit septischer Transfusionsreaktion infolge einer bakteriellen Kontamination sollen empirisch mit Breitspektrum Antibiotika behandelt werden [5].	1 A
---	-----

298

299 Prophylaxe

300 Visuelle Überprüfung aller Blutkomponenten unmittelbar vor Transfusion auf Unversehrtheit
 301 der Beutelfolie. Bakterielle Kontamination kann gelegentlich durch Gerinnsel- oder
 302 Klumpenbildung, Verfärbungen oder Aufhebung des Swirling-Effekts in
 303 Thrombozytenkonzentraten (wolkige Opaleszenz bei Bewegung im Gegenlicht) erkannt

304 werden. Überprüfung des Haltbarkeitsdatums vor Transfusion. Sicherstellung der Kühlkette
305 von Erythrozytenkonzentraten. Grundsätzlich kein Eröffnen von Blutkomponenten außer zur
306 Einführung des Transfusionsbesteckes unmittelbar vor Beginn der Transfusion. Transfusion
307 von Blutkomponenten innerhalb von 6 Stunden nach dem Eröffnen. Siehe auch: Synopse
308 der Prozess-Schritte zur sicheren Transfusion, Musterarbeitsanweisung zur Transfusion von
309 Erythrozytenkonzentraten [6].

310 11.2.5 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

311 Definition [4]

312 Bei einem Patienten ohne Evidenz einer akuten Lungeninsuffizienz (ALI) vor Transfusion
313 wird eine TRALI diagnostiziert, wenn eine ALI neu auftritt und alle folgenden fünf Kriterien
314 erfüllt sind:

- 315 ◆ Akuter Beginn
- 316 ◆ Hypoxämie
- 317 ◆ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (Horowitz-Index) oder
 - 318 • Sauerstoffsättigung < 90 % bei Raumluft oder
 - 319 • andere klinische Evidenz für Hypoxämie
 - 320 • Bilaterale Infiltrate im Röntgen-Thorax (frontal)
- 321 ◆ Keine Evidenz für linksventrikuläre Hypertonie, z. B. zirkulatorische Überladung
- 322 ◆ Keine zeitliche Beziehung zu anderen Risikofaktoren einer ALI während oder innerhalb
323 von 6 Stunden nach Beendigung der Transfusion

324
325 Alternative Risikofaktoren für eine ALI sind:

- 326 ◆ Direkte Lungenschädigung
- 327 ◆ Aspiration
- 328 ◆ Pneumonie
- 329 ◆ Toxische Inhalation
- 330 ◆ Lungenkontusion
- 331 ◆ Beinahe-Ertrinken
- 332 ◆ Indirekte Lungenschädigung
- 333 ◆ Schwere Sepsis
- 334 ◆ Schock
- 335 ◆ Polytrauma
- 336 ◆ Verbrennungstrauma
- 337 ◆ Akute Pankreatitis
- 338 ◆ Kardiopulmonaler Bypass
- 339 ◆ Drogen Überdosierung

340 Es ist vom Toronto TRALI Consensus Panel [13] vorgeschlagen worden, die Kategorie
341 „mögliche TRALI“ („possible TRALI“) einzuführen. Die Falldefinition entspricht der TRALI-
342 Falldefinition mit Ausnahme des Nichtvorhandenseins einer zeitlichen Beziehung zu einem
343 alternativen ALI-Risikofaktor.

344 TRALI ist somit eine klinische Diagnose, die weder den Nachweis von Anti-HLA- oder
345 Anti-HNA-Antikörpern im Plasma des Spenders/der Spender noch den Nachweis des
346 korrespondierenden Antigens beim Empfänger erfordert.

347 Eine Neufassung der TRALI-Diagnosekriterien und Klassifizierung der
348 Transfusionsreaktionen mit führender pulmonaler Symptomatik (TRALI Typ I, TRALI Typ II,
349 ARDS, TACO, TRALI/TACO nicht zu differenzieren, TAD) wurde kürzlich vorgeschlagen [14].
350 Die Operationalisierung dieses Vorschlags im Rahmen der internationalen
351 Hämovigilanzsysteme ist noch nicht etabliert (Stand 2019) [14].

352 Ätiologie und Vorkommen

353 Ursache der TRALI sind leukozytenreaktive Antikörper im Spenderplasma (selten im
354 Empfängerplasma). Die hierdurch direkt oder indirekt aktivierten Leukozyten können die
355 Mikrozirkulation der Lunge verlegen und führen zum Lungenödem durch Störung der
356 Integrität des pulmonalen Endothels (nicht-kardiogenes Ödem) mit Übertritt von
357 Plasmaproteinen in den Alveolarraum. Seltener kann eine TRALI auch nicht-immunogen
358 bedingt sein. Die hierfür kausalen Mediatoren sind noch nicht eindeutig definiert.
359 Leukozytenreaktive Antikörper können alleine eine TRALI auslösen. Für die meisten Fälle
360 wird eine zweistufige Pathogenese postuliert (two event model [14]): Das erste Ereignis ist
361 durch Aktivierung des pulmonalen Endothels auf Grundlage einer klinischen Erkrankung
362 gekennzeichnet. Als klinische Risikofaktoren sind u. a. hohe Interleukin-8 Konzentration,
363 Leberchirurgie, chronischer Alkohol-Abusus, Schock, hoher Spitzendruck in den Atemwegen
364 bei beatmeten Patienten, aktuelle Raucher-Vorgeschichte und positive Flüssigkeitsbilanz
365 beschrieben [5]. Das zweite Ereignis ist die Transfusion eines Blutproduktes, das
366 leukozytenreaktive Antikörper oder andere Mediatoren enthält, die zur Aktivierung von
367 Leukozyten und zu einer Schädigung des pulmonalen Endothels führen. Die Inzidenz des
368 immunogenen TRALI ist durch risikominimierende Maßnahmen (Keine Gewinnung von
369 Plasma für therapeutische Zwecke von Spenderinnen mit Schwangerschaftsanamnese ohne
370 vorheriges Antikörper-Screening auf Anti-HLA/HNA-Antikörper) gesenkt worden [5]. 2016 bis
371 2017 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut 106 Verdachtsmeldungen einer TRALI, von denen 10
372 Fälle bestätigt werden konnten. Es handelte sich ausschließlich um immunogene TRALI. 6
373 Fälle traten nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten auf, davon 1 Todesfall nach
374 Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates von einer weiblichen Spenderin mit Anti-HLA-
375 Klasse I und II Antikörpern [1].

376 Symptomatik

377 Noch während oder bis zu sechs Stunden nach der Transfusion kommt es zu rasch
378 zunehmender Dyspnoe, die sich mit Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$ bei Raumluft bzw. einem
379 Oxygenierungsindex $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg) und beidseitigen Lungeninfiltraten im Thorax-
380 Röntgenbild manifestiert. Hypotonie und Fieber werden gelegentlich beobachtet. Bis zu 70%
381 der Patienten werden beatmungspflichtig.

382 Diagnostik

383

Bei allen Patienten, die im Zusammenhang mit der Transfusion eine ausgeprägte akute Dyspnoe entwickeln, soll die O_2 -Sättigung mindestens pulsoxymetrisch gemessen und ein Thorax-Röntgenbild, mindestens im a.p.-Strahlengang, angefertigt werden.	1 C+
--	------

384

385 Bei der TRALI liegt die Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter 90% und das Röntgenbild
386 zeigt neu aufgetretene, bilaterale Infiltrate. Zur Differenzialdiagnostik vgl. Tabelle 11.1.2.

387

<p>Bei klinischem Verdacht auf eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) soll der pharmazeutische Unternehmer benachrichtigt werden, um in Zusammenarbeit mit dem Anwender das/die vermutlich auslösende(n) Präparat(e) zu identifizieren.</p> <p>Serum der involvierten Spender soll auf das Vorliegen leukozytenreaktiver Antikörper unter besonderer Berücksichtigung von Antikörpern gegen HLA-Merkmale der Klasse I und II sowie von Antikörpern gegen granulozytenspezifische Antigene untersucht werden.</p> <p>Bei positivem Antikörpernachweis beim Spender sollen eine Antikörperidentifizierung sowie eine Antigentypisierung des Empfängers angestrebt werden.</p> <p>Im Regelfall soll ein Leukozyten-Antikörpernachweis auch aus Serum des Empfängers angestrebt werden.</p>	1 C+
--	------

388

389 Differenzialdiagnosen

390 Transfusionsassoziierte zirkulatorische Volumenüberladung, häufig mit Tachykardie und
 391 Hypertension einhergehend (vgl. Abschnitt 11.2.6); allergische Dyspnoe als Ausdruck einer
 392 allergischen Transfusionsreaktion, häufig von Zyanose und Stridor begleitet;
 393 transfusionsassoziierte Dyspnoe, unklares klinisches Bild mit Atemnot im Zusammenhang
 394 mit der Transfusion, jedoch ohne Infiltrate im Röntgenbild (vgl. auch Tabelle 11.1.2).

395 Management

396 Allgemeinmaßnahmen (s. Abschnitt 11.1: Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen
 397 halten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich –
 398 erst nach Klärung der Ätiologie.)

399

<p>Die Behandlung eines Patienten mit transfusionsassoziiierter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI) soll supportiv wie bei anderen Formen der akuten Lungeninsuffizienz erfolgen. So soll Flüssigkeit restriktiv zugeführt und bei Beatmung ein restriktives Tidalvolumen verwendet werden [5].</p>	1 A
---	-----

400

401 Es gibt keine Evidenz für den Einsatz von Kortikosteroiden [5].

402 11.2.6 Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)

403 Definition [4]

404 Kriterien für die Meldung in einem Hämovigilanz-System

405 (Diese Kriterien begründen die Falldefinition in einem Hämovigilanz-System basierend auf
 406 einer vollständigen Beschreibung eines Ereignisses einschließlich von Informationen, die
 407 erst deutlich nach Beginn der Reaktion verfügbar werden. Dies dient der Meldung und
 408 Nachverfolgung von Transfusionsreaktionen und begründet keine klinische Diagnose für
 409 Zwecke der aktuellen klinischen Intervention.)

410 Patienten mit der Falldefinition TACO (Falldefinition für ein Hämovigilanz-System) zeigen
 411 eine akute oder sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz und/oder ein Lungenödem
 412 (A und/oder B, siehe unten) während oder bis zu 12 Stunden nach Beendigung einer
 413 Transfusion und 3 oder mehr der folgenden Kriterien:

414 A. Akute oder eine sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz (siehe Anmerkung 1)

415 B. Evidenz für ein akutes Lungenödem oder ein sich verschlechterndes Lungenödem
 416 basierend auf:

417 ♦ Klinischer Untersuchung (siehe Anmerkung 2), und/oder

418 ♦ Röntgen-Thorax Befund und/oder anderen nicht-invasiven Untersuchungen der kardialen
419 Funktion, z.B. einem Echokardiogramm (siehe Anmerkung 3)

420 C. Evidenz für eine veränderte Funktion des kardiovaskulären Systems, die durch die
421 zugrundeliegende Erkrankung nicht erklärbar ist, einschließlich Entwicklung einer
422 Tachykardie, Hypertension, erhöhten Blutdruckamplitude, einem Jugularvenenstau, einer
423 vergrößerten Herzsilhouette und/oder peripheren Ödemen (siehe Anmerkung 4)

424 D. Evidenz für Volumenüberladung einschließlich eines oder mehrerer der folgenden
425 Kriterien: Positive Flüssigkeitsbilanz, Ansprechen auf diuretische Therapie, z.B. nach
426 Gabe von Diuretika oder Dialyse kombiniert mit klinischer Verbesserung; und eine
427 Gewichtsveränderung in der Peri-Transfusionsperiode (siehe Anmerkung 5)

428 Unterstützend ist der Befund eines relevanten Biomarkers, z. B. Anstieg des B-type
429 Natriuretic Peptide (BNP)-Plasmaspiegels (BNP oder NT-pro BNP) über dem
430 altersspezifischen Referenzwert oder 1,5fach über dem prätransfusionellen Spiegel. Ein
431 normaler NT-pro BNP Spiegel ist nicht konsistent mit der Diagnose einer TACO. Eine serielle
432 Bestimmung der NT-pro BNP-Spiegel in der Peri-Transfusionsperiode kann für die Diagnose
433 einer TACO hilfreich sein.

434 Anmerkungen

435 1. Eine respiratorische Insuffizienz kann sich als Tachypnoe, Kurzatmigkeit, Zyanose oder
436 verminderte Sauerstoffsättigung, bei Abwesenheit anderer spezifischer Ursachen,
437 manifestieren. Bronchospasmus oder Giemen können auftreten.

438 2. Klinische Symptome können ein Rasselgeräusch bei der Auskultation der Lunge,
439 Orthopnoe, Husten, einen dritten Herzton und in schweren Fällen ein rötlich schaumiges
440 Sputum einschließen.

441 3. Röntgendiagnostische Befunde
442 Befunde, die mit einem pulmonalen Ödem infolge einer TACO vereinbar sind, schließen
443 einen neuen oder zunehmenden Pleuraerguss, ein erweitertes mediastinales Gefäßband
444 („Vascular Pedicle“), zunehmende Vergrößerung lobärer Gefäße, peribronchiale
445 Manschettenbildung, bilaterale Kerley-Linien, Alveolarödem, Areale mit Noduli erhöhter
446 Opazität und/oder Vergrößerung der Herzsilhouette ein.

447 4. Blutdruck-Monitoring
448 Häufig ist der Blutdruck erhöht, häufig mit erhöhter Blutdruckamplitude. Dagegen kann
449 auch, z. B. im Rahmen eine akuten Kreislaufkollaps, eine Hypotonie auftreten. Monitoring
450 des Blutdrucks sollte erfolgen, insbesondere bei Transfusion mehrerer Einheiten.

451 5. Gewichtsveränderung
452 Typischerweise zeigt der Patient eine Gewichtszunahme, jedoch kann eine Abnahme
453 des Körpergewichts bei diuretischer Therapie auftreten.

454 Ätiologie und Vorkommen

455 Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und großen Transfusionsvolumina
456 kann es zur Volumenüberladung des Kreislaufs kommen, wobei jedoch eine starke
457 Abhängigkeit von der kardialen Belastbarkeit des Patienten und weiteren Risikofaktoren
458 besteht. Das akute hydrostatische Lungenödem ist die wichtigste klinische Komplikation der
459 Hypervolämie. Risikofaktoren sind u. a. hohes Alter (TACO kommt auch bei jungen Patienten
460 vor), Nierenversagen, besonders in Verbindung mit Dialyse, kardiale Dysfunktion
461 einschließlich vorbestehende chronische Herzinsuffizienz, ventrikuläre Hypertrophie,
462 Klappenerkrankung, vorbestehende Volumenüberladung, große Transfusionsvolumina
463 (TACO kann auch nach Transfusion kleiner Volumina auftreten), hohe
464 Transfusionsgeschwindigkeiten, kürzlich durchgeführte Operationen, maschinelle Beatmung
465 und kürzliche Gabe von Vasopressoren [5]. Die TACO ist die zweithäufigste
466 schwerwiegende Transfusionsreaktion [1]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden dem Paul-
467 Ehrlich-Institut 118 bestätigte TACO-Fälle gemeldet. Davon sind drei nach Gabe von
468 Erythrozytenkonzentraten tödlich verlaufen [1].

- 469 Symptomatik
- 470 Husten, Dyspnoe, Zyanose, Halsvenenstauung, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypertension,
471 Herzinsuffizienz, Lungenödem.
- 472 Diagnostik:
- 473 Bei allen Patienten, die im Zusammenhang mit der Transfusion eine ausgeprägte akute
474 Dyspnoe entwickeln, soll die O₂-Sättigung mindestens) pulsoxymetrisch gemessen und ein
475 Thorax-Röntgenbild, mindestens im a.p.-Strahlengang, angefertigt werden (s. Abschnitt
476 11.2.5). Zur Differenzialdiagnostik vgl. Tabelle 11.1.2.
- 477 Management
- 478

Bei V. a. transfusionsassoziiertes zirkulatorisches Überladung (TACO) könnten folgende Maßnahmen durchgeführt werden: Wenn möglich, Patienten in aufrechte Position bringen; Transfusion unterbrechen oder Geschwindigkeit reduzieren; Sauerstoffgabe, Diuretika.	2 C
--	-----

- 479
- 480 Das Ansprechen auf Diuretika kann diagnostisch wegweisend sein. Cave: Hypotension bei
481 hämodynamischer Instabilität [5].
- 482 Prophylaxe
- 483 Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 2 bis 4 ml, bei
484 besonderem Risiko auch auf 1 ml pro kg Körpergewicht und Stunde vorgebeugt werden.
- 485

Niedrige Transfusionsgeschwindigkeit könnte das Auftreten einer transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) verhindern [5].	2 C
Die Beschränkung des Transfusionsvolumens auf das niedrigste Volumen, das für das Erreichen des therapeutischen Ziels notwendig ist, könnte das Auftreten einer transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) verhindern [5].	2 C
Die Vermeidung der parallelen Gabe von kristalloiden Lösungen und Blutprodukten könnte das Auftreten einer transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) verhindern [5].	2 C
Die Erkennung von Risikofaktoren und engmaschiges Monitoring der Zeichen einer drohenden transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) könnten das Auftreten einer transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) verhindern [5].	2 C

- 486
- 487 11.2.7 Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion

488 11.2.7.1 Hypothermie

- 489 Die Gefahr der Hypothermie besteht vor allem im Rahmen der Massivtransfusion;
490 Absenkungen der Körpertemperatur auf 34 bis 32 °C werden bei schneller Substitution von
491 50% des Blutvolumens erreicht und können potenziell lebensbedrohliche Störungen
492 hervorrufen oder verstärken [5].

- 493 Durch Erwärmung der Blutkomponenten (EK, Plasmen) in geeigneten Vorrichtungen lässt
494 sich eine Hypothermie bei Transfusion großer Mengen vermeiden.

- 495 Management

496 Das Management der transfusionsassoziierten Hypothermie entspricht den allgemeinen
497 Standards in der Notfallmedizin.

498

Die transfusionsassoziierte Hypothermie soll durch aktive Erwärmung und Schutz vor weiterer Auskühlung, in Extremfällen durch Peritoneal-Lavage oder kardio-pulmonalen Bypass behandelt werden [5].	1 A
---	-----

499

500 Prophylaxe

501

Bei Transfusion eines großen Volumens in kurzer Zeit sollen Blut-/Infusionswärmer zur Vermeidung einer Hypothermie eingesetzt werden [5].	1 A
---	-----

502

503 11.2.7.2 Hyperkaliämie

504 Die Hyperkaliämie kann bei sehr schneller Massivtransfusion von EK (mehr als 60 ml/min
505 bzw. 0,5 ml/kg Körpergewicht) klinische Bedeutung erlangen. Sie ist insbesondere zu
506 bedenken bei Patienten mit primär erhöhtem Kaliumspiegel (Niereninsuffizienz!) oder
507 weiteren Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie (siehe Review [15]), die sich auch zeitgleich
508 mit der Bluttransfusion manifestieren können, z. B. durch Reperfusion von Hypovolämie-
509 bedingt ischämischen Gebieten. Vor allem bei einer Sensitivierung des Myokards für hohe
510 Kaliumspiegel, z. B. bei Hypokalzämie oder Hypothermie, kann eine transfusionsassoziierte
511 Hyperkaliämie zum Herzstillstand führen (Transfusion-associated hyperkalemic cardiac
512 arrest, TAHCA) [5, 16]. Als Risikofaktoren für TAHCA werden eine lange Lagerzeit der
513 Erythrozytenkonzentrate, Bestrahlung, hohe Transfusionsgeschwindigkeit, engvolumige
514 Zugänge, großes Transfusionsvolumen, geringes Lebensalter, geringes Blutvolumen sowie
515 das Vorliegen von Komorbiditäten (Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypothermie, Azidose
516 und Niereninsuffizienz) angegeben [5, 16, 17]. Randomisierte Studien konnten bislang
517 keinen Vorteil bei Verwendung frischer Erythrozytenkonzentrate nachweisen [18, 19]. Dies
518 gilt auch für Frühgeborene [20]. Studien zu Patienten mit Massivtransfusion liegen allerdings
519 noch nicht vor.

520 Management

521 Das Management der transfusionsassoziierten Hyperkaliämie entspricht den allgemeinen
522 Standards in der Notfallbehandlung einer Hyperkaliämie.

523

Die transfusionsassoziierte Hyperkaliämie soll mit Calciumglukonat, Insulin/Glukose und ggf. Furosemid behandelt werden [5].	1 A
--	-----

524

525 Prophylaxe

526 Da die Mehrzahl der TAHCA-Fälle im perioperativen Setting beobachtet wurde, ist es
527 wichtig, Patienten mit Risikokonstellation zu identifizieren (siehe oben).

528

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest (TAHCA) soll der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden	1 C+
---	------

529

530 Neben einem rechtzeitigen Volumenersatz können Transfusionen über möglichst
531 großvolumige Zugänge [17] und mit mäßiger Geschwindigkeit (bei pädiatrischen Patienten

532 0,5 ml/kg KG [5]) – soweit dies durchführbar ist - das Risiko eines TAHCA senken. Der
533 Nutzen frischer EK (z. B. ≤ 7 bis 10 Tage nach Spende, bei bestrahlten
534 Erythrozytenkonzentraten sobald als möglich nach Bestrahlung), des Waschens älterer EK
535 oder der Verwendung eines in-Line Kalium-Filters [21] sind bislang noch nicht eindeutig
536 belegt.

537 Nach den Vorgaben der Richtlinien Hämotherapie sollen in der perinatalen
538 Transfusionstherapie intrauterine Transfusionen, Austauschtransfusionen sowie die
539 Erythrozytensubstitution bei extrakorporalem Kreislauf mit nicht länger als 7 Tage gelagerten
540 Erythrozytenkonzentraten durchgeführt werden [2].

541 11.2.7.3 Citratreaktionen

542 Bei rascher Transfusion (mehr als 50 ml/min) von gefrorenem Frischplasma ist insbesondere
543 bei Patienten mit bekannten Funktionsstörungen, z. B. Leberinsuffizienz, Azidose,
544 Hypothermie, Schock, sowie im Neugeborenenalter das Risiko einer Citratintoxikation
545 gegeben. Symptome sind neben klinischen Hinweisen QT-Verlängerung im EKG,
546 Blutdruckabfall, Arrhythmie.

547

Bei klinischen Zeichen einer Hypokalzämie (oder ionisiertes Calcium < 1,10 bis 1,18 mmol/L) soll Calcium verabreicht werden [5].	1 A
--	-----

548

549 11.2.7.4 Hyperhämolytische Transfusionsreaktion (HHTR)

550 Ätiologie und Vorkommen

551 Die HHTR ist eine seltene, lebensbedrohliche Transfusionsreaktion, die typischerweise bei
552 Patienten mit Hämoglobinopathien (1 bis 19 % bei Patienten mit Sichelzellanämie), aber
553 auch bei Patienten mit anderen Grundkrankheiten vorkommt. Die akute Form tritt weniger als
554 7 Tage nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten auf; die verzögerte Form mehr als 7 Tage
555 nach Transfusion [5].

556 Symptomatik

557 Die Verdachtsdiagnose sollte gestellt werden, wenn der Hämoglobinspiegel nach
558 Transfusion niedriger als vor Transfusion ist. Neben den Zeichen der Hämolyse (siehe oben)
559 ist ein Abfall der Retikulozytenzahl in der akuten Phase ein häufiger Befund. Im Rahmen der
560 akuten Form ist der direkte Coombstest negativ, (zusätzliche) Alloantikörper sind nicht
561 nachweisbar. Die verzögerte Form ist durch einen positiven direkten Coombstest und das
562 Neuauftreten erythrozytärer Alloantikörper gekennzeichnet [5].

563 Management

564

Milde Verlaufsformen einer hyperhämolytischen Transfusionsreaktion könnten mit oralen Kortikosteroiden, schwere Verlaufsformen mit i.v. Immunglobulin, i.v. Methylprednisolon, Rituximab oder Plasmaaustausch behandelt werden.	2 C
---	-----

565

566 (Einzelheiten siehe [5])

567 Prophylaxe

568 Die rechtzeitige Erkennung einer HHTR ist wichtig, da die Gabe zusätzlicher EK die
569 Hämolyse exazerbieren kann und zu langwierigem oder sogar tödlichem Verlauf führen
570 kann.

571

Bei einer hyperhämolytischen Transfusionsreaktion könnte es sinnvoll sein, keine weiteren Erythrozytenkonzentrate zu verabreichen. Falls zusätzliche Gaben von Erythrozytenkonzentraten erforderlich sind, könnte eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und i.v. Immunglobulin erfolgen [5].	2 C
--	-----

572

573 11.2.7.5 Hypotensive Transfusionsreaktion (HAT)

574 Ätiologie und Vorkommen

575 Akute hypotensive Transfusionsreaktionen sind selten. Es wird angenommen, dass die
 576 Aktivierung des intrinsischen Kontaktphase-Systems und die Generierung von Bradykinin
 577 (BK) und des aktiven Metaboliten des-Arg9-BK zu einer Vasodilatation mit plötzlichem
 578 (innerhalb 15 Minuten) Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks führt. Der
 579 Metabolismus dieser Mediatoren ist in der Gegenwart von Inhibitoren des Angiotensin
 580 konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) verzögert. Risikofaktoren sind vorangegangene
 581 hypotensive Reaktionen, Therapie mit ACE-Hemmern, Apherese-Behandlung, Therapie mit
 582 Thrombozyten, kardiopulmonaler Bypass, intrinsische Störungen des BK/des-Arg9-BK-
 583 Metabolismus und radikale Prostatektomie mit Freisetzung des glandulären Kallikrein 2 [5].

584 Symptomatik

585 Die hypotensive Transfusionsreaktion ist durch plötzlichen Blutdruckabfall um 30 mm Hg
 586 oder mehr innerhalb von 15 Minuten nach Beginn der Transfusion und Wiederanstieg des
 587 Blutdrucks nach Unterbrechung der Transfusion gekennzeichnet. Hypotension ist das
 588 führende Symptom, andere Symptome einschließlich respiratorischer, gastrointestinaler und
 589 milder allergischer Symptome können begleitend vorkommen [5].

590 Management

591 Unterbrechung der Transfusion, Ausschluss anderer akuter Transfusionsreaktionen mit
 592 Hypotension, supportive Behandlung. Nach Abbruch der Transfusion sollte sich der
 593 Blutdruck spontan normalisieren (innerhalb 10 Minuten)

594

Bei einer hypotensiven Transfusionsreaktion könnte nach einer vorübergehenden Unterbrechung der Transfusion ein anderes Blutprodukt transfundiert werden, da erwartet wird, dass im Fall der Transfusion desselben Blutprodukts die Reaktion erneut auftritt [5].	2 C
---	-----

595

596 Prophylaxe

597 Präventive Maßnahmen sind routinemäßig nicht erforderlich.

598

Bei Patienten mit hypotensiver Transfusionsreaktion, langzeitigem Transfusionsbedarf und ACE-Hemmer – Therapie könnte erwogen werden, die antihypertensive Medikation zu ändern [5].	2 C
--	-----

599

600 11.3 Verzögert auftretende Nebenwirkungen

601 11.3.1 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)

602 Definition

603 Die akute hämolytische Transfusionsreaktion (Definition siehe oben) manifestiert sich
604 innerhalb von 24 Stunden, die verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion in einem
605 Zeitraum > 24 Stunden bis 28 Tagen [5].

606 Ätiologie und Vorkommen

607 Die Konzentration einmal gebildeter Alloantikörper gegen Blutgruppenantigene kann im
608 Laufe der Zeit erheblich absinken und zum Zeitpunkt einer späteren Transfusion nicht mehr
609 nachweisbar sein. Bei erneuter Exposition des immunisierten Empfängers kommt es zur
610 Boosterung und damit zum verzögerten Auftreten von Antikörpern. Die konsekutive
611 Hämolyse kann daher in einem Zeitraum von 14 Tagen (oder später) nach der Transfusion
612 auftreten. Zwischen 1997 und 2017 sind dem Paul-Ehrlich-Institut 326 bestätigte Fälle einer
613 hämolytischen Transfusionsreaktion (akut und verzögert) gemeldet worden, davon 16 mit
614 tödlichem Ausgang. Etwa ein Viertel der 2016 bis 2017 bestätigten Fälle waren verzögerte
615 hämolytische Reaktionen. In diesem Zeitraum verlief eine verzögerte hämolytische
616 Transfusionsreaktion tödlich [1].

617 Aufgrund des herstellungsbedingt hohen Anteils von Erythrozyten in
618 Granulozytenkonzentraten können hämolytische Transfusionsreaktionen vom verzögerten
619 Typ auch hier auftreten.

620 Symptomatik

621 Temperaturanstieg, Anämie, Ikterus; seltener als bei akuten Immunhämolysen kann es zu
622 Hämoglobinurie, disseminierter intravasaler Gerinnung und Nierenversagen kommen.

623 Diagnostik

624 Wegweisend ist das positive Ergebnis des direkten Antihumanglobulintests, der eine
625 Beladung der transfundierten Erythrozyten mit IgG (zum Teil auch mit C3d) zeigt. Noch
626 bevor der Antikörper im Serum darstellbar ist, kann er im Eluat gefunden werden [22]. Die
627 Antikörper sind meist gegen Merkmale des Rhesus- und Kidd-Systems gerichtet, gefolgt von
628 solchen gegen Duffy-, Kell- und MNS-Merkmale. Gelegentlich lassen sich die implizierten
629 Alloantikörper nur in einer Blutprobe nachweisen, die zu einem späteren Zeitpunkt
630 entnommen wurde.

631 Wegweisende Parameter zur Hämolyse diagnostik sind LDH und Bilirubin im Zeitverlauf
632 sowie Haptoglobin.

633 Wesentlich häufiger als verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen treten
634 verzögerte serologische Transfusionsreaktionen auf. Hier kann zwar immunhämatologisch
635 eine Beladung der Erythrozyten mit einem durch die Transfusion geboosterten Antikörper
636 gezeigt werden, klinische oder klinisch-chemische Zeichen der Hämolyse liegen jedoch nicht
637 vor.

638 Management

639 Symptomorientierte Überwachung des Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf.
640 Falls erforderlich, Überwachung des Gerinnungsstatus und erneute Transfusion unter
641 Berücksichtigung der Spezifität des Antikörpers.

642

Eine Austauschtransfusion, manuell oder maschinell, könnte bei Patienten mit verzögerter hämolytischer Transfusionsreaktion angezeigt sein, die vor kurzem eine größere Anzahl von Erythrozytenkonzentraten erhalten haben und die eine signifikante Hämolyse nicht tolerieren würden [5].	2 C
--	-----

643

644 Prophylaxe

645 Nach Abschnitt 4.10.3.1 der Richtlinie Hämotherapie sollten Patienten mit vorhersehbar
646 langzeitiger Transfusionsbehandlung keine Erythrozytenkonzentrate erhalten, die zu einer

647 Immunisierung gegen Antigene des Rh-Systems (C, c, D, E, e) oder das Antigen K führen
648 können [2]. Der Nutzen einer Berücksichtigung weiterer Antigene (z. B. Jk, Fy) ist noch nicht
649 eindeutig belegt [23].

650 Sekundärprophylaxe

651 Einmal erhobene Befunde über irreguläre anti-erythrozytäre Antikörper sind stets in einen
652 Notfallausweis einzutragen und müssen lebenslang bei allen künftigen Transfusionen
653 berücksichtigt werden [2].

654 11.3.2 Posttransfusionelle Purpura (PTP)

655 Definition

656 Auftreten von Purpura und Thrombozytopenie innerhalb von zwölf Tagen nach Transfusion;
657 Nachweis thrombozytenspezifischer Antikörper. Eine PTP gilt als bestätigt bei positivem
658 Thrombozyten-Cross-Match oder wenn thrombozytenspezifische Antikörper (meist Anti-HPA-
659 1a) im Empfängerblut vorhanden sind bzw. das korrespondierende Antigen auf den
660 spenderseitigen Thrombozyten nachweisbar ist [1].

661 Ätiologie und Vorkommen

662 Ursache der posttransfusionellen Purpura ist eine thrombozytenspezifische
663 Alloimmunantwort mit autoimmunem Anteil [24]. Es handelt sich um eine sehr seltene
664 Transfusionsreaktion, wobei nahezu ausschließlich Frauen im mittleren oder höheren
665 Lebensalter betroffen sind, die eine Schwangerschaft oder Transfusion als
666 Immunisierungsereignis in der Anamnese aufweisen. Zwischen 1997 und 2017 sind dem
667 Paul-Ehrlich-Institut 18 bestätigte Fälle gemeldet worden, davon keiner mit tödlichem
668 Ausgang [1].

669 Symptomatik

670 Nach zuvor unauffälligen Thrombozytenzahlen kommt es etwa eine Woche nach der
671 Transfusion zellulärer Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate) [5]
672 zu einer akuten, isolierten Thrombozytopenie mit Blutungsneigung. Häufig sinken die
673 Thrombozytenzahlen dabei unter 10.000/ μ l ab. In unbehandelten Fällen kann die
674 Thrombozytopenie 7 bis 28 Tage persistieren, ggf. auch länger [5].

675 Diagnostik

676 Nachweis thrombozytenspezifischer Alloantikörper beim Patienten. In der Regel ist die
677 Patientin HPA-1a-negativ und in ihrem Serum kann ein stark reaktiver Antikörper der
678 Spezifität Anti-HPA-1a nachgewiesen werden. Differenzialdiagnostisch ist ggf. eine Heparin-
679 induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT) auszuschließen.

680 Management

681 Thrombozytentransfusionen sind unwirksam [25].

682

Bei Patienten mit posttransfusioneller Purpura soll eine Therapie mit i.v. Immunglobulin (1 g/kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Dosen an 2 Tagen) erfolgen [5].
--

1 B

683

684 Sekundärprophylaxe

685

Weiterbehandelnde Ärzte sowie der Patient könnten darauf hingewiesen werden, dass eine posttransfusionelle Purpura bei künftigen Transfusionen erneut auftreten könnte und dass zur Sekundärprophylaxe Antigen-negative Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate) oder autologe Blutprodukte gegeben werden könnten [5].

2 C

686

687 11.3.3 Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit

688 Ätiologie und Vorkommen

689 Ursache der sehr seltenen, meistens letal ausgehenden transfusionsassoziierten Graft-
690 versus-Host-Krankheit (ta-GvHD) ist die Übertragung von proliferationsfähigen
691 T-Lymphozyten des Spenders auf einen in der Regel immundefizienten Empfänger. In
692 Einzelfällen ist die Entstehung einer ta-GvHD auch bei immunkompetenten Empfängern
693 beschrieben worden, wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers
694 war (einseitiges HLA-Match), insbesondere bei Transfusion unter Blutsverwandten oder bei
695 Homozygotie des Spenders für einen häufigen HLA-Haplotyp (z. B. HLA-A1; B8; DR3).
696 Bislang wurde kein Fall einer ta-GvHD nach Transfusion von länger als 2 Wochen gelagerten
697 Erythrozytenkonzentraten beschrieben [26].

698 Symptomatik

699 Fieber, makulopapulöses Erythem der Haut, generalisierte Erythrodermie, Blasenbildung,
700 Übelkeit, Erbrechen, massive Durchfälle, cholestatische Hepatitis, Lymphadenopathie,
701 Panzytopenie, etwa 4 bis 30 Tage nach Transfusion.

702 Diagnostik

703 Nachweis des Spenderzell-Chimärismus im Blut und in Biopsien des betroffenen Gewebes
704 [27].

705 Therapeutische Maßnahmen

706 Symptomorientierte Therapie [28, 29].

707 Prophylaxe

708 Unter Berücksichtigung des häufig letalen Ausgangs einer ta-GvHD ist die Indikation zur
709 Bestrahlung der Blutkomponenten mit 30 Gy großzügig zu stellen (Indikationen: siehe
710 Abschnitt 11.4). Die Leukozytendepletion senkt die Wahrscheinlichkeit für eine ta-GvHD, ist
711 aber allein keine hinreichende Maßnahme [26, 30]. Granulozytenkonzentrate sind aufgrund
712 des hohen Gehaltes an proliferationsfähigen T-Lymphozyten immer mit 30 Gy zu bestrahlen
713 (s. Kap. 3, 3.1).

714 11.3.4 Transfusionsassoziierte Virusinfektionen

715 Ätiologie und Vorkommen

716 Ursache viraler Kontaminationen sind Virämien des Spenders, die sich trotz
717 hochempfindlicher Testverfahren im Prüflabor nicht nachweisen lassen. Die Übertragung von
718 Viren, auch bisher unbekannter Natur, durch zelluläre Blutkomponenten und Frischplasma ist
719 nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für HIV, HBV, HCV und HEV. Die
720 Leukozytendepletion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten reichert zellständige
721 Viren ab, z. B. CMV, HHV-8, HTLV-1/2. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die
722 Leukozytendepletion zur Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion mit der
723 serologischen Testung von Blutspenden vergleichbar. Zellständige Viren, wie z. B. CMV,
724 können ggf. durch Granulozytenkonzentrate übertragen werden.

725 Parvovirus B19 kann mit Blutkomponenten übertragen werden und bei Schwangeren
726 (fetale Infektion), Personen mit Immundefekt oder gesteigerter Erythropoese, z. B. bei

- 727 hämolytischer Anämie, zu schweren Erkrankungen führen. Zur Prophylaxe von
728 transfusionsassoziierten CMV- und Parvovirus B19-Erkrankungen: Kap. 11.4.
- 729 Symptomatik
- 730 Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit
731 (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).
- 732 Diagnostik
- 733 Antikörperdiagnostik, Virusgenomnachweis, ggf. Vergleich der Virusgenomsequenzen bei
734 Empfänger und Spender. Die Einleitung eines vom Empfänger ausgehenden
735 Rückverfolgungsverfahrens beginnt mit der Information des pharmazeutischen
736 Unternehmers über das Vorliegen einer bestätigten Infektion nach Transfusion auf der
737 Grundlage der vom behandelnden Arzt zu erhebenden Befunde. Die vermutete
738 Virusinfektion muss durch ein reaktives Ergebnis in einem serologischen Testsystem unter
739 Einbeziehung eines Bestätigungstests und/oder Nachweis von Virusgenom in zwei
740 unabhängigen Untersuchungsproben nachgewiesen werden. Das Vorgehen bei Verdacht
741 einer Virusübertragung durch Blutprodukte ist gesetzlich geregelt (§ 19 Transfusionsgesetz)
742 und ist in seinen Einzelheiten in einer Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut festgelegt
743 [31].
- 744 Therapeutische Maßnahmen
- 745 Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.
- 746 Prophylaxe
- 747 Trotz des geringen Infektionsrisikos ist vor jeder Transfusion die Gefährdung des
748 Empfängers durch eine Virusinfektion gegen den Nutzen der Transfusion abzuwägen.
749 Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung von transfusionsassoziierten CMV- oder
750 Parvovirus B19-Infektion: siehe Abschnitt 11.4.
- 751 11.3.5 Transfusionsassoziierte Parasitosen
- 752 Ätiologie und Vorkommen
- 753 Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, Parasiten mit Blutkomponenten zu übertragen –
754 insbesondere Malariaerreger (Plasmodien), ferner Trypanosomen, Babesien, Leishmanien,
755 Mikrofilarien und Toxoplasmen [32].
- 756 Symptomatik
- 757 Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit
758 (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).
- 759 Diagnostik
- 760 Antikörperdiagnostik, Erregernachweis.
- 761 Therapeutische Maßnahmen:
- 762 Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.
- 763 11.3.6 Weitere verzögert auftretende und sonstige Nebenwirkungen
- 764 11.3.6.1 Übertragung von Prionen (Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)
- 765 Während die klassische sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vermutlich nicht durch Blut
766 übertragen wird, wird dies für die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)
767 angenommen. In Großbritannien wurden bis Mitte 2007 vier Fälle beschrieben, in denen es
768 vermutlich zu einer Übertragung von vCJK-Prionen durch Bluttransfusion und in drei der
769 Fälle zu einer nachfolgenden Erkrankung mit Todesfolge kam [33]. Eine Risikoabschätzung

770 für Deutschland ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, da nicht bekannt ist, in
771 welchem Umfang sich vCJK-Prionen ggf. in der humanen Population ausgebreitet haben;
772 das vCJK-Risiko ist daher als theoretisches Risiko anzusehen.

773 Um die Übertragung von vCJK-Prionen von latent infizierten Personen durch
774 Blutspenden, Gewebespenden oder ärztliche Maßnahmen (iatrogene Übertragung) zu
775 verhindern, hat der Arbeitskreis Blut detaillierte Empfehlungen erarbeitet (vgl. www.rki.de).
776 Ärzte, die einen Patienten behandeln, der potenziell vCJK-Prion-kontaminierte Blutprodukte
777 erhalten hat oder der als ehemaliger Blutspender selbst an vCJK erkrankt ist, sollen die dort
778 beschriebenen Aufklärungs- und Rückverfolgungs-Maßnahmen treffen bzw. veranlassen, um
779 das Risiko für die Übertragung auf Dritte zu minimieren.

780 11.3.6.2 Transfusionshämolyse (Erythrozytenkonzentrate)

781 Bei chronischem Transfusionsbedarf ist ab etwa 100 transfundierten
782 Erythrozytenkonzentraten mit dem Auftreten einer Hämolyse zu rechnen, deren
783 wesentliche Organkomplikationen das endokrine Pankreas, Leber und Herz betreffen.
784 Therapeutisch ist Deferoxamin wirksam, das bei absehbarem langfristigem
785 Transfusionsbedarf frühzeitig in das Therapieschema aufgenommen werden sollte.

786 11.3.6.3 Hemmkörperbildung

787 Eine Hemmkörperbildung bei Patienten mit Faktorenmangel, die mit gefrorenem
788 Frischplasma transfundiert werden, ist möglich.

789 11.3.6.4 Unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher

790 Inwieweit Weichmacher aus Blutprodukten ein zusätzliches gesundheitliches Risiko,
791 insbesondere bei Früh- und Neugeborenen, darstellen, ist zurzeit nicht abschließend zu
792 beantworten. Thrombozyten werden in Beuteln aus Polyolefin gelagert, dem keine
793 zusätzlichen Weichmacher zugefügt werden.

794 11.4 Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikationen zur 795 Transfusion CMV- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte

796 11.4.1 Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten

797 Die Transfusion teilungsfähiger T-Lymphozyten mit Blutprodukten birgt die Gefahr einer
798 transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit beim immungeschwächten Empfänger
799 oder bei besonderen Spender/Empfängerkonstellationen. Die Bestrahlung mit einer mittleren
800 Dosis von 30 Gy (an keiner Stelle des Produktes weniger als 25 Gy) bewirkt eine sichere
801 Inhibition der T-Zell-Proliferation, während die Funktion von Erythrozyten, Thrombozyten und
802 Granulozyten nach Bestrahlung weitgehend unbeeinträchtigt bleibt [34]. Eine Schädigung
803 der erythrozytären Membran bewirkt bei weiterer Lagerung nach Bestrahlung eine erhöhte
804 Kaliumfreisetzung in die Additivlösung und eine vermehrte Hämolyse [35], die zur
805 Beschränkung der Lagerungsfähigkeit bestrahlter Erythrozytenkonzentrate führt.

806 Die transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung (ta-GvHD) wurde bislang nur
807 nach der Transfusion frischer Blutprodukte beobachtet (Thrombozyten-, Granulozyten- und
808 bis zu 14 Tage alte Erythrozytenkonzentrate, sowie frisches, nie gefrorenes Plasma) [26].
809 Eine Bestrahlung von gefrorenem Frischplasma oder kryokonservierten
810 Erythrozytenkonzentraten wird auch in internationalen Leitlinien nicht empfohlen [36].

811 Bei den folgenden Indikationen soll eine Bestrahlung in jedem Fall durchgeführt werden:
812 Alle zellulären Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten.

813 Grundsätzlich sollten alle zellulären Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von
 814 Blutsverwandten bestrahlt werden. Es besteht in diesen Fällen die besondere Gefahr eines
 815 einseitigen HLA-Match. Mindestens 50 Fälle einer ta-GvHD durch gerichtete Blutspenden
 816 von Blutsverwandten sind beschrieben [26].

817

Bei gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten sollen alle zellulären Blutkomponenten vor Transfusion bestrahlt werden.	1 C+
--	------

818

819 Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten

820 Dies betrifft insbesondere auch HLA-ausgewählte Thrombozytenkonzentrate, bei denen
 821 ein erhebliches Risiko für ein einseitiges HLA-Match (ca. 5%) vorliegt.

822

Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten sollen vor Transfusion bestrahlt werden.	1 C+
---	------

823

824 Alle Granulozytenkonzentrate

825 Diese Produkte enthalten herstellungsbedingt eine große Anzahl an T-Lymphozyten,
 826 mindestens 16 Fälle einer ta-GvHD durch Granulozyten sind berichtet.

827

Granulozytenkonzentrate sollen nur nach Bestrahlung transfundiert werden.	1 C+
---	------

828

829 Alle zellulären Blutkomponenten für die intrauterine Transfusion

830 Mindestens drei Fälle einer ta-GvHD nach intrauteriner Transfusion sind beschrieben,
 831 wovon 2 einen tödlichen Ausgang nahmen. Einzelberichte von Kindern, die nach einer
 832 intrauterinen Transfusion weitere, jedoch nicht bestrahlte Komponenten erhalten haben und
 833 daraufhin eine ta-GvHD entwickelten, liegen vor.

834

Bei intrauterinen Transfusionen sollen ausschließlich bestrahlte zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden.	1 C+
Neugeborene nach intrauteriner Transfusion sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+

835

836 Erythrozytenkonzentrate für die Austauschtransfusion

837 Mindestens zwei Fälle einer Austauschtransfusion ohne vorangegangene intrauterine
 838 Transfusion sind berichtet, die zu einer tödlichen ta-GvHD geführt haben, eine davon bei
 839 einem reifen Neugeborenen.

840

Bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen sollten bestrahlte zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden.	1 C
---	-----

841

842 Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit angeborener Immundefizienz

843 Patienten mit schweren T-Zell Defektsyndromen (z. B. SCID) haben ein sehr hohes
 844 Risiko, eine ta-GvHD zu entwickeln [37–39]. Auch bei Patienten mit schwächeren Formen
 845 angeborener T-Zell-Immundefizienz sind ta-GvHD beschrieben worden [40], insbesondere

846 bei Patienten mit PNP-Defizienz [41], Wiskott-Aldrich-Syndrom [42] und DiGeorge-Syndrom
847 [43, 44].

848

Alle Patienten mit angeborener T-Zell-Immundefizienz oder Verdacht auf angeborene T-Zell-Immundefizienz sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten behandelt werden.	1 C +
---	-------

849

850 Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten vor autologer Blutstammzellentnahme und
851 während der Phase der autologen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation

852 Es sind mehrere Fälle tödlicher ta-GvHD bei Patienten im Zusammenhang mit der
853 autologen Knochenmarktransplantation beschrieben. Die Literatur lässt jedoch keine exakten
854 Zeitangaben zu, wie lange vor und nach autologer Transplantation bestrahlte
855 Blutkomponenten verabreicht werden sollten. Üblich sind Zeiten von 7 Tagen (britische
856 Richtlinien [36]) bzw. 14 Tagen (frühere Empfehlung der Querschnitts Leitlinien) vor
857 autologer Blutstammzellentnahme und von mindestens 3 Monaten nach der Transplantation
858 bzw. bis zum gesicherten Nachweis der immunologischen Rekonstitution. Nach
859 Ganzkörperbestrahlung wird international ein Zeitraum von 6 Monaten nach Transplantation
860 empfohlen [36]. Unter diesen Vorgaben ist weder in Deutschland noch in Großbritannien ein
861 Fall von ta-GvHD aufgetreten [1, 45, 46]. Daher erscheint es sicher, die Bestrahlung von
862 Blutkomponenten auf 7 Tage vor der autologen Blutstammzellentnahme zu beschränken.

863

Patienten ab dem 7. Tag vor der autologen Blutstammzellentnahme sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
Patienten ab Beginn der Konditionierungstherapie zu der autologen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
Bestrahlte zelluläre Blutkomponenten könnten für 3 Monate nach autologer Transplantation angewendet werden (bei Ganzkörperbestrahlung 6 Monate).	2 C

864

865 Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit allogener Blutstammzell- oder
866 Knochenmarktransplantation

867 Über Todesfälle durch ta-GvHD ist in der Literatur berichtet.

868

Alle Patienten mit allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten versorgt werden.	1 C+
Bestrahlte zelluläre Blutkomponenten könnten ab Beginn der Konditionierungstherapie zu der allogenen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation bis zur Beendigung der GvHD-Prophylaxe (in der Regel 6 Monate post Tx) oder bis zur Immunrekonstitution angewendet werden.	2 C
Patienten mit GvHD oder andauernder immunsuppressiver Therapie nach allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation könnten mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten versorgt werden.	2 C

869

870 Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit Morbus Hodgkin (alle Stadien)

871 Es sind mindestens 12 Fälle einer ta-GvHD bei M. Hodgkin berichtet, alle verliefen tödlich.

872

Patienten mit Morbus Hodgkin (alle Stadien) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
--	------

873

874 Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (alle Stadien)

875 Es sind mindestens 17 Fälle einer ta-GvHD bei NHL berichtet, darunter eine größere
876 Anzahl von NHL-Patienten, die keine alternativen Risiken für eine ta-GvHD aufweisen (keine
877 Therapie mit Purinanaloga, kein einseitiges HLA-match). Einige Patienten haben eine
878 chronische GvHD entwickelt.

879

Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (alle Stadien) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
---	------

880

881 Alle zellulären Blutkomponenten für hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit
882 Purinanaloga

883 In mindestens neun Fällen einer Behandlung mit Fludarabin und einem Fall einer
884 Behandlung mit Cladribin traten ta-GvHD auf.

885

Alle hämato-onkologischen Patienten unter Therapie mit Purinanaloga sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
--	------

886

887 Alle zellulären Blutkomponenten für hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit ATG
888 oder Alemtuzumab (anti-CD52)

889 In einer Umfrage in 12 europäischen und 2 US-amerikanischen Transplantationszentren
890 wurde über zwei nicht publizierte Verdachtsfälle einer GvHD nach Gabe von ATG berichtet
891 (1 Patient mit Lebertransplantation in den 1990er Jahren sowie 1 Patient mit aplastischer
892 Anämie in den 1980er Jahren) [47]. Obwohl zwei von vierzehn befragten Zentren keine
893 bestrahlten Blutprodukte für mit ATG-behandelte hämatologisch-onkologische Patienten
894 verwendeten, traten in den letzten 10 Jahren keine Fälle einer ta-GvHD auf. Seit 2007 ist das
895 ursprünglich verwendete Pferde-ATG nicht mehr verfügbar. Kaninchen-ATG hat eine
896 stärkere immunsuppressive Wirkung, so dass nach Gabe von Kaninchen-ATG ein höheres
897 ta-GvHD-Risiko befürchtet wird. Deshalb wird in Großbritannien die Verwendung bestrahlter
898 Blutkomponenten für Patienten mit aplastischer Anämie und ATG-Therapie empfohlen [36].
899 Ebenfalls empfohlen wird die Bestrahlung von Blutprodukten für Patienten mit aplastischer
900 Anämie und Alemtuzumab-Therapie. In einer Phase II-Studie an Patienten mit chronischer
901 lymphatischer Leukämie trat bei einem Patienten nach Induktion mit Fludarabin und
902 Rituximab sowie Konsolidierungstherapie mit Alemtuzumab 8 Monate nach der letzten
903 Alemtuzumab-Gabe eine fatale ta-GvHD nach Transfusion unbestrahlter Blutprodukte auf
904 [48].

905 Zu der Zeitdauer der Versorgung mit bestrahlten Blutprodukten nach Therapie mit ATG
906 oder Alemtuzumab liegt keine Evidenz vor.

907 Nach Gabe von ATG oder Alemtuzumab im Rahmen der Transplantation solider Organe
908 sind keine Fälle einer ta-GvHD publiziert. Die verwendeten Dosierungen sind bei diesen
909 Indikationen erheblich niedriger als bei hämato-onkologischen Patienten. Gleiches gilt für die
910 Verwendung von Alemtuzumab zur Therapie der Multiplen Sklerose. Da zu dem in der oben
911 erwähnten Umfrage berichteten Verdachtsfall nach Lebertransplantation in den 1990er
912 Jahren keine weiteren Informationen vorliegen und eine durch das Transplantat verursachte
913 GvHD eine typische Komplikation der Lebertransplantation ist, kann nicht beurteilt werden,
914 ob es sich hier tatsächlich um eine ta-GvHD gehandelt hat. In den britischen Leitlinien wird
915 die Verwendung bestrahlter Blutprodukte für Patienten mit ATG-Therapie im Rahmen der

916 Transplantation solider Organe ausdrücklich als unnötig beurteilt [36]. Die Bewertung der
917 Alemtuzumab-Therapie außerhalb der Hämato-Onkologie ist noch nicht abgeschlossen
918 [BCSH 2012]. Eine aktuelle Studie untersuchte 647 Patienten mit Alemtuzumab-Gabe bei
919 Transplantation solider Organe, die mit unbestrahlten Blutprodukten versorgt wurden, ohne
920 dass ein Fall einer ta-GvHD auftrat [49].

921

Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit ATG oder Alemtuzumab könnten ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	2 C
---	-----

922

Hinweis:
Bei der Anwendung von photochemischen Verfahren zur Pathogeninaktivierung lässt sich in-vitro bzw. im Tiermodell eine Leukozyteninaktivierung nachweisen, die der Bestrahlung mit 30 Gy gleich kommt [50, 51], so dass für diese Produkte keine Bestrahlung erforderlich ist.
Auf die Richtlinie Hämotherapie [2] sowie die Fach- und Gebrauchsinformation wird verwiesen.

923 11.4.2 Empfehlungen zur CMV- und Parvovirus B19-Sicherheit von Blutprodukten

924 Zytomegalievirus (CMV)

925 Das Zytomegalievirus (CMV, humanes Herpes-Virus 5) kann diaplazentar, durch
926 Muttermilch, Körpersekrete, Schleimhautkontakt oder iatrogen durch zelluläre
927 Blutkomponenten sowie Organ- und Stammzelltransplantate übertragen werden. Während
928 immunkompetente Personen eine klinisch meist inapparente Infektion durchmachen, kann
929 eine CMV-Infektion bei Feten, Frühgeborenen, Patienten mit angeborenem oder erworbenen
930 Immundefekt (AIDS), Organ- und Stammzelltransplantierten zu schweren Erkrankungen
931 führen. Nach primärer CMV-Infektion persistiert das Virus vermutlich lebenslang. Organ- und
932 insbesondere Stammzelltransplantatempfänger sind daher nicht nur durch frisch
933 übertragenes CMV, sondern durch Reaktivierung des autochthonen latenten Virus oder des
934 im Transplantat latenten Virus gefährdet.

935 Transfusionsassoziierte CMV-Infektionen wurden erstmals in den 1960er Jahren bei
936 Patienten nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass und in den Folgejahren bei den
937 oben genannten gefährdeten Patientengruppen beschrieben. Man vermutet, dass CMV als
938 latentes Virus mit Blutleukozyten (Monozyten) und zirkulierenden hämatopoetischen
939 Progenitorzellen von CMV-seropositiven Blutspendern übertragen wird.
940 Transfusionsassoziierte CMV-Infektionen wurden nach Übertragung von gefrorenem
941 Frischplasma bisher nicht beobachtet [52].

942 Zwei Maßnahmen sind in der Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion
943 wirksam:

- 944 ♦ Einsatz von zellulären Blutkomponenten von CMV-seronegativen Spendern,
- 945 ♦ Leukozytendepletion zellulärer Blutkomponenten.

946 Mit beiden Maßnahmen wird die Inzidenz der transfusionsassoziierten CMV-Infektion bei
947 gefährdeten Patientengruppen jeweils um ca. 90% gesenkt [53]. Das verbleibende Risiko
948 trotz Einsatz einer der beiden Präventivmaßnahmen wird in derselben Metaanalyse mit 1,5–
949 3% für Patienten nach Stammzelltransplantation angegeben [53]. Ein direkter Vergleich
950 beider Präventivmaßnahmen wurde bisher nur in einer einzigen prospektiv randomisierten
951 Studie an 502 Patienten nach Stammzelltransplantation vorgenommen [3]. In der
952 Patientengruppe mit Transfusion CMV-seronegativer Blutkomponenten wurden 4 (1,4%) und
953 in der Gruppe der Patienten mit Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten 6

954 (2,4%) CMV-Infektionen beobachtet. Die Autoren dieser Arbeit kommen zum Schluss, dass
955 beide Verfahren gleichwertig sind. Allerdings erkrankten alle 6 Patienten in der Gruppe mit
956 Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten an einer manifesten CMV-Erkrankung,
957 während kein Patient aus der Gruppe der Patienten mit Transfusion CMV-seronegativer
958 Blutkomponenten erkrankte ($p = 0,03$).

959 Studien, in denen beide Präventivmaßnahmen kombiniert wurden (Leukozytendepletion
960 plus Auswahl CMV-seronegativer Spender versus Leukozytendepletion alleine), liegen nicht
961 vor. Es ist auch unwahrscheinlich, dass eine solche Studie jemals durchgeführt wird, da die
962 Zahl der einzuschließenden Patienten extrem hoch sein müsste, um zu signifikanten
963 Ergebnissen zu kommen ($n > 6500$ [53]).

964 Die minimale infektiöse Dosis beim Menschen ist nicht bekannt. Versuche, CMV-
965 Genomkopien bei latent infizierten Blutspendern zu quantifizieren, scheitern daran, dass die
966 Kopienzahl in der Regel unter der Nachweisgrenze gegenwärtiger Testsysteme liegt (1–10
967 CMV-Genomkopien in DNA aus 250.000 Blutleukozyten). Analogieschlüsse aus einem
968 Mausmodell der transfusionsassoziierten CMV-Infektion legen nahe, dass die
969 Leukozytendepletion nach heutigen Standards die Zahl latent infizierter Leukozyten unter die
970 Schwelle der infektiösen Dosis abreichern kann [54].

971 Neben technischen und anderen Problemen (mangelnde Sensitivität des
972 Antikörpernachweises, Antikörpertiterabfall unter die Nachweisgrenze, Filtrationsversager,
973 CMV-Infektion aus anderer Infektionsquelle im zeitlichen Zusammenhang mit der
974 Transfusionstherapie etc.) könnten neu infizierte Blutspender für einen Teil der
975 transfusionsassoziierten CMV-Infektionen trotz Präventionsmaßnahme verantwortlich sein
976 (sowohl Fensterphase-Spender in der prä-Serokonversionsphase als auch Spender im
977 ersten Jahr nach Serokonversion) [55]. Die CMV-Serokonversionsrate pro Jahr für
978 Blutspender über alle Altersgruppen wurde mit 0,55% angegeben [56].

979 Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an gesunden Heranwachsenden konnte
980 CMV-Genom in 75% bis 80% der DNA-Proben aus Blutleukozyten in den ersten 16 Wochen
981 der Infektion nachgewiesen werden. Im Plasma war CMV-DNA zwischen der 8. und 16.
982 Woche in 25% bis 40% der Proben nachweisbar. IgG-Antikörper gegen CMV waren in dieser
983 Studie 6–8 Wochen nach dem Auftreten von CMV-DNA in Blutleukozyten nachweisbar [57].
984 Abhängig vom Spendeintervall wurde bei Blutspendern in bis zu 25% der
985 Präserokonversionsproben und bis zu 83% der Postserokonversionsproben CMV-DNA
986 nachgewiesen [Übersicht in [58]]. Dabei wiesen die Postserokonversionsproben in der Regel
987 höhere DNA-Konzentrationen auf. Da neutralisierende Antikörper erst Wochen bis Monaten
988 nach der Primärinfektion gebildet werden, könnte also das Infektionsrisiko durch Spenden
989 erstmals seropositiver Spender am höchsten sein. Diese Spenden ließen sich sowohl durch
990 Verwendung CMV-seronegativer als auch CMV-DNA-negativer Produkte ausschließen.

991 Andererseits ist selbst bei Hochrisikopatienten (seronegative Patienten mit
992 Stammzelltransplantation von einem seronegativen Spender) in aktuellen Studien die Rate
993 an CMV-Infektionen bei Verwendung leukozytendepletierter Produkte sehr gering. Während
994 drei Studien mit zusammen 145 Patienten keine CMV-Infektion fanden [59–61], wurde in
995 einer weiteren Studie über 4 CMV-Infektionen bei 166 Patienten berichtet [62]. Ein
996 Nachweis, dass es sich tatsächlich um transfusions-assoziierte CMV-Infektionen handelte,
997 erfolgte allerdings nicht, so dass unklar bleibt, ob die beobachteten Infektionen tatsächlich
998 durch die Transfusionen oder durch direkten Kontakt mit (ggf. asymptomatischen) infizierten
999 Personen verursacht wurden. In einer Studie an untergewichtigen Frühgeborenen war CMV-
1000 DNA-positive Muttermilch die häufigste Infektionsquelle, während keine von 29 CMV-
1001 Infektionen durch Bluttransfusionen verursacht wurde [63].

1002 Zusammenfassend gesagt kann die Frage, ob die Verwendung CMV- ausgewählter
1003 (DNA-negativ oder seronegativ getesteter) Blutspenden das verbleibende Risiko weiter
1004 reduzieren könnte, derzeit nicht beantwortet werden.

1005

Die Auswahl CMV-ausgewählter (DNA-negativer oder seronegativer) Blutspender für die Gewinnung von leukozytendepletieren Blutkomponenten zur Vermeidung einer CMV-Infektion wird nicht empfohlen.	2 C
--	-----

1006

1007 Jeder Verdachtsfall einer transfusionsassoziierten CMV-Infektion sollte an das Paul-Ehrlich-
1008 Institut gemeldet werden, damit ggf. künftig evidenzbasierte Empfehlungen erarbeitet werden
1009 können.

1010 Da Granulozytenkonzentrate präparationsbedingt auch einen hohen Anteil mononukleärer
1011 Zellen enthalten, sind nach Granulozytentransfusion von unausgewählten Spendern CMV-
1012 Infektionen beschrieben.

1013

Granulozytenkonzentrate für CMV-seronegative Empfänger sollen ausschließlich von CMV-seronegativen Blutspendern gewonnen werden.	1 C+
--	------

1014

1015 Parvovirus B19

1016 Infektionen mit dem Erythrovirus/Parvovirus B19, dem Erreger der Ringelröteln, verlaufen in
1017 der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Bei Patienten mit hämolytischen Erkrankungen und
1018 Immundefizienz kann eine Infektion mit Parvovirus B19 schwere aplastische Krisen
1019 auslösen. Eine intrauterine Infektion kann infolge ausgeprägter Anämie zum fetalen Hydrops
1020 führen [64]. Die Häufigkeitsangaben über den Nachweis von Parvovirus B19 DNA im
1021 Spenderblut reichen von ca. 1:100 bis ca. 1:50.000 in Abhängigkeit von der
1022 epidemiologischen Situation und der Nachweismethode. Für die Herstellung von
1023 Plasmaderivaten und SDP werden heute noch nur solche Spenden herangezogen, die
1024 weniger als 10^4 IU/ml Plasma aufweisen. Zusammen mit Maßnahmen zur Virusabreicherung
1025 wurde damit erreicht, dass Plasmaderivate heute hinsichtlich einer Parvovirus B19-
1026 Infektionen als relativ sicher gelten können. In einer amerikanischen Studie an 1043 Kindern
1027 war die Gabe von aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren mit einer erhöhten
1028 Prävalenz von Antikörpern gegen Parvovirus B19 assoziiert, dies hatte jedoch keinen
1029 Einfluss auf die Gelenkfunktion betroffener Kinder. Weitere Angaben zur Assoziation mit
1030 klinischen Symptomen einer Parvovirus B19-Infektion wurden nicht gemacht [65].

1031 Es ist bis heute unklar, warum transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen trotz
1032 der hohen Prävalenz des Virus bei Blutspendern nur sehr selten beobachtet werden. In der
1033 Weltliteratur sind bisher vor allem Einzelfälle publiziert worden [66–71]. In Japan wurde trotz
1034 verpflichtendem Screening aller Blutspenden mit einem Hämagglutinationstest in einem 10-
1035 Jahreszeitraum über 5 Fälle einer gesicherten, klinisch manifesten Parvovirus B19-Infektion
1036 sowie 3 weitere wahrscheinliche Übertragungen berichtet [72]. In Großbritannien wurde in
1037 den Jahren 1996 bis 2017 nur eine Parvovirus B19-Infektion durch Blutprodukte gemeldet
1038 [45]. Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen aus den letzten 20 Jahren (1997 bis 2017) keine
1039 Berichte über den Verdacht einer Parvovirus B19-Übertragung durch Blutkomponenten vor.

1040 Es ist vorgeschlagen worden, Risikopatienten für eine symptomatische Parvovirus B19-
1041 Infektion nur mit Blutkomponenten zu versorgen, deren Spender 2-mal im Abstand von 6
1042 Monaten positiv für Anti-Parvovirus B19 IgG-Antikörper getestet wurden [73]. Parvovirus B19
1043 DNA ist jedoch auch noch Jahre nach einer Serokonversion bei Blutspendern im Plasma
1044 nachweisbar [74, 75]. Da die minimale infektiöse Dosis für eine Parvovirus B19-Infektion
1045 durch Blutkomponenten nicht bekannt ist, bleibt die Wirksamkeit dieser Maßnahme unklar.

1046 Eine transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektion könnte durch Verwendung von
1047 Blutkomponenten, deren Spender mittels einer sensitiven Nukleinsäure-Amplifikationstechnik
1048 zum Nachweis viraler DNA negativ getestet worden sind, weitgehend ausgeschlossen
1049 werden. Die notwendige Sensitivität zum Ausschluss von infektiösen Spendern ist jedoch
1050 nicht bekannt, da auch Infektionen durch Blutprodukte von Spendern mit weniger als 10^4
1051 IU/ml Plasma berichtet wurden [68, 72].

1052 Aufgrund der fehlenden Hinweise auf transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen
1053 in Deutschland können derzeit evidenzbasierte Empfehlungen zur Indikation für
1054 Blutkomponenten mit reduziertem Risiko für eine Parvovirus B19-Übertragung nicht gegeben
1055 werden.

1056 Wir empfehlen deshalb, jeden Verdachtsfall einer transfusionsassoziierten Parvovirus
1057 B19-Infektion an das Paul-Ehrlich-Institut zu melden, damit ggf. künftig Empfehlungen
1058 erarbeitet werden können.

1059 11.5 Dokumentation und Meldung

1060 Zu Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse sowie zu
1061 Rückverfolgungsverfahren wird auf die Richtlinie Hämotherapie verwiesen.

1062 11.7 Literatur

- 1063 1. Paul-Ehrlich-Institut: Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017:
1064 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §
1065 63i AMG.
1066 https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (last accessed on 19 August 2019).
- 1068 2. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur
1069 Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): in der jeweils gültigen Fassung.
- 1070 3. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al.: A comparison of filtered leukocyte-reduced
1071 and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-
1072 associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86(9): 3598–603.
- 1073 4. Sub-group of ISBT Working Party on Haemovigilance: Proposed standard definitions
1074 for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions.
1075 http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Proposed_definitions_2011_surveillance_non_infectious_adverse_reactions_haemovigilance_incl_TRALI_correction_2013_TACO_correction_2018.pdf (last accessed on 19 August 2019).
- 1078 5. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al.: Transfusion reactions: prevention,
1079 diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016; 388(10061): 2825–36.
- 1080 6. Bundesärztekammer: Muster-Arbeitsanweisung zur Transfusion von
1081 Erythrozytenkonzentraten (EK) unter den besonderen Bedingungen des Abschnitts 6.4.2.3.1
1082 b) „Sonderfälle“ der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur
1083 Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), Gesamtnovelle 2017: Stand
1084 18.01.2019. <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/> (last accessed on 19 August 2019).
- 1087 7. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM: Universal
1088 leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to
1089 RBCs. *Transfusion* 2004; 44(1): 25–9.
- 1090 8. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL: Reduction of febrile but
1091 not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage
1092 leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44(1): 16–24.
- 1093 9. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM: The effect of prestorage WBC
1094 reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates
1095 and RBC. *Transfusion* 2004; 44(1): 10–5.
- 1096 10. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, et al.: Leucoreduction of blood components: an
1097 effective way to increase blood safety? *Blood Transfus* 2016; 14(2): 214–27.

- 1098 11. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al.: Guideline for acute therapy and management of
1099 anaphylaxis. *Allergo J Int* 2014; 23(3): 96–112.
- 1100 12. Walther-Wenke G, Schrezenmeier H, Deitenbeck R, et al.: Screening of platelet
1101 concentrates for bacterial contamination: spectrum of bacteria detected, proportion of
1102 transfused units, and clinical follow-up. *Ann Hematol* 2010; 89(1): 83–91.
- 1103 13. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al.: Toward an understanding of transfusion-related
1104 acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44(12): 1774–89.
- 1105 14. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, et al.: A consensus redefinition of transfusion-related acute
1106 lung injury. *Transfusion* 2019; 59(7): 2465–76.
- 1107 15. Ayach T, Nappo RW, Paugh-Miller JL, Ross EA: Postoperative hyperkalemia. *Eur J*
1108 *Intern Med* 2015; 26(2): 106–11.
- 1109 16. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J: Cardiac arrests associated
1110 with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008;
1111 106(4): 1062-9, table of contents.
- 1112 17. Lee AC, Reduque LL, Luban NLC, Ness PM, Anton B, Heitmiller ES: Transfusion-
1113 associated hyperkalemic cardiac arrest in pediatric patients receiving massive transfusion.
1114 *Transfusion* 2014; 54(1): 244–54.
- 1115 18. Alexander PE, Barty R, Fei Y, et al.: Transfusion of fresher vs older red blood cells in
1116 hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127(4): 400–10.
- 1117 19. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ: Effect of age of red cells for
1118 transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*
1119 2018; 32(2): 77–88.
- 1120 20. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al.: Effect of fresh red blood cell transfusions
1121 on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial.
1122 *JAMA* 2012; 308(14): 1443–51.
- 1123 21. Matsuura H, Akatsuka Y, Muramatsu C, et al.: Evaluation of the potassium adsorption
1124 capacity of a potassium adsorption filter during rapid blood transfusion. *Vox Sang* 2015;
1125 108(4): 428–31.
- 1126 22. Sachs UJH, Röder L, Santoso S, Bein G: Does a negative direct antiglobulin test
1127 exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J*
1128 *Haematol* 2006; 132(5): 655–6.
- 1129 23. Pirenne F, Yazdanbakhsh K: How I safely transfuse patients with sickle-cell disease
1130 and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood* 2018; 131(25): 2773–81.
- 1131 24. Watkins NA, Smethurst PA, Allen D, Smith GA, Ouwehand WH: Platelet alphaIIb beta3
1132 recombinant autoantibodies from the B-cell repertoire of a post-transfusion purpura patient.
1133 *Br J Haematol* 2002; 116(3): 677–85.
- 1134 25. Gerstner JB, Smith MJ, Davis KD, Cimo PL, Aster RH: Posttransfusion purpura:
1135 therapeutic failure of PIAI-negative platelet transfusion. *Am J Hematol* 1979; 6(1): 71–5.
- 1136 26. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al.: A systematic review of transfusion-associated
1137 graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126(3): 406–14.
- 1138 27. Sage D, Stanworth S, Turner D, Navarrete C: Diagnosis of transfusion-associated
1139 graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med* 2005;
1140 15(6): 481–5.
- 1141 28. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, Kulaylat MN, Landmark JD: Transfusion-associated
1142 graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. *J Intensive*
1143 *Care Med* 2015; 30(3): 123–30.

- 1144 29. Juji T, Nishimura M, Tadokoro K: Treatment of post transfusion graft-versus-host
1145 disease. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 277–9.
- 1146 30. Amrein K, Posch U, Langner C, Gorkiewicz G, Högenauer C: Transfusion-associated
1147 graft-versus-host disease presenting as severe high-volume diarrhoea in a patient with
1148 Goodpasture's syndrome. *Intensive Care Med* 2010; 36(7): 1271–2.
- 1149 31. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit beim: Votum 8: Verhinderung
1150 von bakterieller Kontamination bei Blutkonserven. 1995.
1151 https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Voten/Uebersicht/V_08/V08_Verhind
1152 [_Bakt_Kont.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Voten/Uebersicht/V_08/V08_Verhind) (last accessed on 20 August 2019).
- 1153 32. Dodd RY: Transmission of parasites and bacteria by blood components. *Vox Sang*
1154 2000; 78 Suppl 2: 239–42.
- 1155 33. Ludlam CA, Turner ML: Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob
1156 disease by blood products. *Br J Haematol* 2006; 132(1): 13–24.
- 1157 34. Schroeder ML: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002;
1158 117(2): 275–87.
- 1159 35. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD, Friedman LI: Viability and
1160 in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* 1999; 39(2): 128–34.
- 1161 36. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al.: Guidelines on the use of irradiated blood
1162 components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood
1163 transfusion task force. *Br J Haematol* 2011; 152(1): 35–51.
- 1164 37. Sebnem Kilic S, Kavurt S, Balaban Adim S: Transfusion-associated graft-versus-host
1165 disease in severe combined immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(2):
1166 153–6.
- 1167 38. van Royen-Kerkhof A, Wulffraat NM, Kamphuis SSM, et al.: Nonlethal transfusion
1168 associated graft-versus-host disease in a severe combined immunodeficient patient. *Bone*
1169 *Marrow Transplant* 2003; 32(10): 1027–30.
- 1170 39. Friedman DF, Kwittken P, Cizman B, et al.: DNA-based HLA typing of
1171 nonhematopoietic tissue used to select the marrow transplant donor for successful treatment
1172 of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(5):
1173 590–6.
- 1174 40. Robertson NR, Berry CL, Macaulay JC, Soothill JF: Partial immunodeficiency and graft-
1175 versus host disease. *Arch Dis Child* 1971; 46(248): 571–4.
- 1176 41. Strobel S, Morgan G, Simmonds AH, Levinsky RJ: Fatal graft versus host disease after
1177 platelet transfusions in a child with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Eur J Pediatr*
1178 1989; 148(4): 312–4.
- 1179 42. Douglas SD, Fudenberg HH: Graft versus host reaction in Wiskott-Aldrich syndrome:
1180 antemortem diagnosis of human GVH in an immunologic deficiency disease. *Vox Sang* 1969;
1181 16(3): 172–8.
- 1182 43. Wintergerst U, Meyer U, Remberger K, Belohradsky BH: Graft-versus-Host-Reaktion
1183 (GvHR) bei einem Säugling mit DiGeorge-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137(6):
1184 345–7.
- 1185 44. Brouard J, Morin M, Borel B, et al.: Syndrome de Di George compliqué d'une réaction
1186 du greffon contre l'hôte. *Arch Fr Pediatr* 1985; 42(10): 853–5.
- 1187 45. Bolton-Maggs P H B, Chair of the Working Expert Group & Writing Group, on behalf of
1188 the SHOT Steering Group: Annual SHOT Report 2017. [https://www.shotuk.org/wp-](https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf)
1189 [content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf](https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf) (last accessed on
1190 19 August 2019).

- 1191 46. Bolton-Maggs P H B, Chair of the Working Expert Group & Writing Group, on behalf of
1192 the SHOT Steering Group: Annual SHOT Report 2012. [https://www.shotuk.org/wp-](https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Annual-Report-20121.pdf)
1193 [content/uploads/myimages/SHOT-Annual-Report-20121.pdf](https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Annual-Report-20121.pdf) (last accessed on 19 August
1194 2019).
- 1195 47. Marsh J, Socie G, Tichelli A, et al.: Should irradiated blood products be given routinely
1196 to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with
1197 antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow
1198 Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Br J Haematol* 2010; 150(3): 377–
1199 9.
- 1200 48. Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, et al.: Consolidation therapy with subcutaneous
1201 alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated
1202 chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol* 2010; 28(29):
1203 4500–6.
- 1204 49. Hui YMT, Regan F, Willecombe M, Taube D: Use of non-irradiated blood components
1205 in Campath (alemtuzumab)-treated renal transplant patients. *Transfus Med* 2016; 26(2):
1206 138–46.
- 1207 50. Pohler P, Müller M, Winkler C, et al.: Pathogen reduction by ultraviolet C light
1208 effectively inactivates human white blood cells in platelet products. *Transfusion* 2015; 55(2):
1209 337–47.
- 1210 51. Castro G, Merkel PA, Giclas HE, et al.: Amotosalen/UVA treatment inactivates T cells
1211 more effectively than the recommended gamma dose for prevention of transfusion-
1212 associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2018; 58(6): 1506–15.
- 1213 52. Bowden RA, Meyers JD: Prophylaxis of cytomegalovirus infection. *Semin Hematol*
1214 1990; 27(2 Suppl 1): 17-21; discussion 28-9.
- 1215 53. Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in
1216 preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and
1217 meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005; 19(3): 181–99.
- 1218 54. Roback JD, Su L, Zimring JC, Hillyer CD: Transfusion-transmitted cytomegalovirus:
1219 lessons from a murine model. *Transfus Med Rev* 2007; 21(1): 26–36.
- 1220 55. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H: High prevalence of
1221 cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion.
1222 *Transfusion* 2007; 47(11): 1972–83.
- 1223 56. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H: Continuous cytomegalovirus
1224 seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004; 86(1): 41–4.
- 1225 57. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF: Asymptomatic primary
1226 cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis* 1999; 180(3):
1227 702–7.
- 1228 58. Ziemann M, Thiele T: Transfusion-transmitted CMV infection - current knowledge and
1229 future perspectives. *Transfus Med* 2017; 27(4): 238–48.
- 1230 59. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, et al.: Transmission of cytomegalovirus (CMV)
1231 infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center
1232 prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell
1233 transplantation (CME). *Transfusion* 2011; 51(12): 2620–6.
- 1234 60. Nash T, Hoffmann S, Butch S, Davenport R, Cooling L: Safety of leukoreduced,
1235 cytomegalovirus (CMV)-untested components in CMV-negative allogeneic human progenitor
1236 cell transplant recipients. *Transfusion* 2012; 52(10): 2270–2.
- 1237 61. Hall S, Danby R, Osman H, et al.: Transfusion in CMV seronegative T-depleted
1238 allogeneic stem cell transplant recipients with CMV-unselected blood components results in

- 1239 zero CMV transmissions in the era of universal leukocyte reduction: a U.K. dual centre
1240 experience. *Transfus Med* 2015; 25(6): 418–23.
- 1241 62. Kekre N, Tokessy M, Mallick R, et al.: Is cytomegalovirus testing of blood products still
1242 needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal
1243 leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(12): 1719–24.
- 1244 63. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, et al.: Blood transfusion and breast milk
1245 transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study.
1246 *JAMA Pediatr* 2014; 168(11): 1054–62.
- 1247 64. Juhl D, Hennig H: Parvovirus B19: What Is the Relevance in Transfusion Medicine?
1248 *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 4.
- 1249 65. Soucie JM, Staercke C de, Monahan PE, et al.: Evidence for the transmission of
1250 parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor
1251 concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion* 2013; 53(6): 1217–25.
- 1252 66. Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al.: Transfusion-transmitted human parvovirus B19
1253 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 1995; 35(9): 769–72.
- 1254 67. Yu M-YW, Alter HJ, Virata-Theimer MLA, et al.: Parvovirus B19 infection transmitted by
1255 transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient
1256 samples. *Transfusion* 2010; 50(8): 1712–21.
- 1257 68. Servant-Delmas A, Laperche S, Mercier M, et al.: Limits of sequencing and
1258 phylogenetic analysis to assess B19V transmission by single-donor blood component. *Vox*
1259 *Sang* 2011; 100(2): 254–5.
- 1260 69. Nagaharu K, Sugimoto Y, Hoshi Y, et al.: Persistent symptomatic parvovirus B19
1261 infection with severe thrombocytopenia transmitted by red blood cell transfusion containing
1262 low parvovirus B19 DNA levels. *Transfusion* 2017; 57(6): 1414–8.
- 1263 70. Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W: Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA
1264 in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998;
1265 75(2): 97–102.
- 1266 71. Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, et al.: Chronic anemia due to parvovirus B19
1267 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion* 1997;
1268 37(9): 947–52.
- 1269 72. Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose S-y, Hino S, Tadokoro K: Symptomatic
1270 parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011; 51(9):
1271 1887–95.
- 1272 73. Groeneveld K, van der Noordaa J: Blood products and parvovirus B19. *Neth J Med*
1273 2003; 61(5): 154–6.
- 1274 74. Juhl D, Görg S, Hennig H: Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral
1275 immune response in B19V-infected blood donors. *Vox Sang* 2014; 107(3): 226–32.
- 1276 75. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA: Persistent infection by human
1277 parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion* 2008; 48(5): 1036–7.
- 1278