



Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Gesamtnovelle 2020

in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des
Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.

Inhaltsverzeichnis

0	Allgemeine Erläuterungen	4
1	Erythrozytenkonzentrate	13
2	Thrombozytenkonzentrate.....	40
3	Granulozytenkonzentrate	65
4	Therapeutisches Plasma	75
5	Humanalbumin (HA)	95
6	Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung.....	118
7	Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate.....	147
8	Humane Immunglobuline und Sera	190
9	Autologe Hämotherapie	232
10	Unerwünschte Wirkungen	242
11	Anhang.....	282

Die in dieser Veröffentlichung aus Gründen der einfachen Lesbarkeit verwendeten männlichen Personen und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter, sofern nicht ausdrücklich ein Geschlecht adressiert wird.

0	Allgemeine Erläuterungen	4
0.1	Einordnung dieser Querschnitts-Leitlinien	4
0.2	Klassifizierung der Empfehlungen	4
0.3	Zusammensetzung und Arbeitsweise des Arbeitskreises	8
0.4	Rechtliche Rahmenbedingungen	9
0.4.1	Anwendung des Arzneimittelgesetzes	9
0.4.2	Fachinformation	9
0.4.3	Aktualität der Querschnitts-Leitlinien	9
0.4.4	Off-Label-Use	10
0.5	Literatur	10

0 Allgemeine Erläuterungen

0.1 Einordnung dieser Querschnitts-Leitlinien

Leitlinien dienen der Verbesserung der medizinischen Versorgung durch die strukturierte Darlegung von aktuellem Wissen, das mittels eines nachvollziehbaren Abstimmungsprozesses durch die Fachkreise konsentiert wurde. Die „Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie (BÄK)“ legen Empfehlungen zur gesamten Bandbreite von Blutkomponenten und Plasmaderivaten dar, deren Anwendung eine besondere Aufgabe ärztlichen Handelns ist. Durch Formulierung von klaren Handlungsempfehlungen auf Grundlage einer kritischen klinischen Wertung von Studienergebnissen sollen sie dazu beitragen, Blutpräparate und -produkte durch eine kritische Indikationsstellung bestmöglich anzuwenden und die Risiken der Behandlung, z. B. durch Infektionsübertragungen, zu vermeiden sowie zur Patientensicherheit und Versorgungsqualität beizutragen. Die begrenzten Ressourcen der aus freiwilligen Blutspenden gewonnenen Blutprodukte verpflichten andererseits zu einem besonders sorgfältigen Umgang.

Der inhaltliche Anspruch korrespondiert mit der besonderen rechtlichen Stellung dieses Werks, da in der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz (TFG), auf die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien verwiesen wird.

Durch den breiten Themengegenstand besitzen die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer ein Alleinstellungsmerkmal; von einer in Leitlinien üblichen Kategorisierung in Bezug auf einzelne Krankheitsentitäten wird abgewichen. Es stehen stattdessen die jeweiligen Blutprodukte und -präparate mit ihren vielfältigen Anwendungsgebieten im Mittelpunkt der Betrachtung.

Der besondere Charakter dieser Querschnitts-Leitlinien hat außerdem zur Folge, dass sich die Methodik ihrer Erstellung von der Vorgehensweise der medizinischen Fachgesellschaften bei der Leitlinienentwicklung oder der Vorgehensweise bei der Erstellung Nationaler Versorgungsleitlinien abgrenzt. Es wurde sich bewusst dafür entschieden, bei verschiedenen Fragestellungen von der Vorgehensweise bei der Erstellung von Evidenz-basierten S2-Leitlinien abzuweichen und stellte die im Wissenschaftlichen Beirat bewährten Konsensusverfahren, insbesondere das umfangreiche Anhörungsverfahren der betroffenen Fachgesellschaften bzw. Fachkreise, in den Mittelpunkt der methodischen Verfahrensweise ([vgl. Abschnitt 0.3](#)).

Aus diesen drei Gründen bilden die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien eine eigene Entität.

0.2 Klassifizierung der Empfehlungen

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

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

Die Empfehlungen werden wie folgt gekennzeichnet ([siehe Tabelle 0.2](#)):

Kennzeichnung des Grades der Empfehlung

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

Kennzeichnung des Evidenzlevels

Beruheten die zugrunde liegenden Daten auf ausreichend großen, prospektiven, randomisierten Studien, wurde die Evidenz als Qualität A gekennzeichnet. Lagen mehrere prospektive Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen oder mit methodischen Unzulänglichkeiten vor, wurde die Evidenz als Qualität B gekennzeichnet. Fallbeobachtungen und nicht randomisierte Studien wurden als Qualität C eingestuft. Waren die Schlussfolgerungen aus diesen Fallbeobachtungen und nicht-randomisierten Studien jedoch eindeutig und durch mehrere Untersuchungen bestätigt, wurde die Qualität als C+ bewertet.

Tab. 0.2: Klassifizierung der Empfehlungen

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Key-words“
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 Studien mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studien ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergeb-	1 B		

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrundeliegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Keywords“
			nis beeinflusst haben.			
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“

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Keywords“
2	Unklar	B	Randomisierte, kontrollierte Studien 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“

Folgewirkungen der Empfehlungen

Für die Folgewirkungen auf ärztliches Handeln einer Empfehlung ist sowohl der Evidenzlevel der zugrunde liegenden Daten als auch der Grad der Empfehlung von Bedeutung, in der sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis widerspiegelt. Mit dieser Gesamtschau werden zwei Aspekte berücksichtigt: zum einen, dass im klinischen Alltag Nutzen-Risiko-Bewertungen auch bei unklarer publizierter Datenlage ein Grundelement ärztlichen Handelns sind, zum anderen, dass bei tradierten und allgemein akzeptierten Behandlungsstrategien eine niedrige Klassifizierung der Empfehlung nicht sinnvoll erschien, nur weil keine randomisierte Studie vorliegt. So trifft z. B. eine Klassifizierung als 1 C+ Empfehlung auf medizinische Maßnahmen zu, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind, ohne dass entsprechende Studien vorliegen und diese, z. B. aus ethischen Gründen, auch zukünftig nicht möglich sein werden.

Durch die Klassifikation wird insbesondere auch klinischen Situationen Rechnung getragen, bei denen die Anwendung von Hämotherapeutika aus der Gesamtschau einer Vielzahl von Einzelparametern abgewogen werden muss. Deshalb gilt insbesondere für die als Grad 2 klassifizierten Empfehlungen, dass im Einzelfall in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsfall die Anwendung der Blutprodukte entgegen der Empfehlung erwogen bzw. abgelehnt werden sollte.

Die Empfehlungen wurden vierstufig differenziert. Dazu wurde die Klassifizierung durch die Modalverben „soll“ (starke Empfehlung), „sollte“ (mittelstarke Empfehlung), „kann“ (schwache Empfehlung) sowie „könnte“ (sehr schwache Empfehlung) sprachlich zum Ausdruck gebracht ([siehe Tabelle 0.2](#)).

0.3 Zusammensetzung und Arbeitsweise des Arbeitskreises

Zusammensetzung des Arbeitskreises

Der Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer hat die im Anhang genannten Experten in den Ständigen Arbeitskreis „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ berufen und sie mit der Novellierung der Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie, 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, beauftragt.

Umgang mit möglichen Interessenkonflikten

Für die vom Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats ad personam in den Ständigen Arbeitskreis berufenen Sachverständigen gelten bzgl. des transparenten Umgangs mit möglichen Interessenkonflikten und der Vermeidung des Anscheins der Befangenheit insbesondere die Regelungen des § 5a des Statuts des Wissenschaftlichen Beirats.

Im Rahmen eines zweistufigen Verfahrens sind allgemeine Informationen zu den Mitgliedern des Ständigen Arbeitskreises „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ erhoben und im Internetauftritt der Bundesärztekammer veröffentlicht worden (<https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/arbeitskreise-und-arbeitsgruppen/blutkomponenten/>).

In einem zweiten Schritt wurden die Sachverständigen gebeten, mögliche Interessenkonflikte im Kontext der Novellierung der Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie vertraulich gegenüber dem Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats darzulegen (siehe Leitlinienreport). Gemäß § 5a des Status des Wissenschaftlichen Beirats wurde festgestellt, dass keine Interessenkonflikte der Autoren bestehen, welche die Qualität der Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie und deren Unabhängigkeit beeinträchtigen.

Konsensverfahren und Verabschiedung

Die von den angegebenen Autoren vorbereiteten Kapitel und die einzelnen Empfehlungen wurden von den Mitgliedern des Ständigen Arbeitskreises diskutiert und ggf. im Konsens modifiziert.

Das Ergebnis wurde danach im Rahmen einer schriftlichen Anhörung den im Anhang aufgeführten Fachgesellschaften, Verbänden und Institutionen, die mit Fragen der Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten befasst sind, vorgelegt. Über die Berücksichtigung der eingegangenen Änderungsvorschläge entschied der Ständige Arbeitskreis nach erneuter Diskussion in einem Konsensverfahren. Anschließend wurden die überarbeiteten Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie dem Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer zugeleitet. Nachdem dieser die Querschnitts-Leitlinien beraten und befürwortet hatte, wurden sie am 21.08.2020 vom Vorstand der Bundesärztekammer beraten und verabschiedet.

Die Konzeption als produktbezogene Querschnitts-Leitlinien hat Auswirkungen auf den Entwicklungsprozess der Leitlinien. So können z. B. nur begrenzt klinische Algorithmen formuliert werden. Gleichwohl kennzeichnet das sehr umfangreiche und beratungsintensive Konsensverfahren das hohe Maß an Ausgewogenheit und den breiten Konsens, der diesen Querschnitts-Leitlinien zu eigen ist. Herausgeber und Autoren haben größten Wert darauf gelegt, den aktuellen Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses abzubilden. Dies schließt jedoch nicht aus, dass bei der Anwendung dieser Querschnitts-Leitlinien in der täglichen Praxis neue Aspekte auftreten. Im Interesse der Optimierung sind alle Nutzer dieser Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie gebeten, ihre Erfahrungen im Umgang mit diesem Werk dem Wissenschaftlichen Beirat und seinem Ständigen Arbeitskreis zur Verfügung zu stellen.

Weiterführende Angaben zum Ständigen Arbeitskreis und zu der Methodik der Leitlinienerstellung sind in einem Leitlinien-Report zusammengefasst (<https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>).

Im Interesse einer textlichen Straffung der Querschnitts-Leitlinien wurden Überschneidungen mit der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) möglichst vermieden. Bezüglich beispielsweise der Grundsätze zur Feststellung einer Eignung bzw. Tauglichkeit als Blutspender sowie der Laboruntersuchungen vor der Freigabe einer Spende wird daher auf die Richtlinie Hämotherapie verwiesen.

0.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

0.4.1 Anwendung des Arzneimittelgesetzes

Gemäß § 4 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sind Blutzubereitungen Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-, Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder als Wirkstoffe enthalten.

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

0.4.2 Fachinformation

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

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

Die in den Querschnitts-Leitlinien dargestellten allgemeinen Angaben zu Lagerungsbedingungen, Dosierungen, Anwendungsintervallen, Begleitmedikationen und Nebenwirkungen entbinden den Anwender nicht von der Pflicht, sich mit den speziellen Angaben in den jeweiligen Fachinformationen auseinanderzusetzen.

Bezogen auf die Indikationsstellung enthalten die Querschnitts-Leitlinien nach dem umfassenden Konsensusprozess innerhalb der zuständigen Gremien z. T. Empfehlungen, die von den Fachinformationen des Fertigarzneimittels abweichen. So empfehlen die Querschnitts-Leitlinien in Einzelfällen auch die Anwendung zugelassener Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikationen („*Off-Label-Use*“, [vgl. Abschnitt 0.4.4](#)).

0.4.3 Aktualität der Querschnitts-Leitlinien

Die Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie entsprechen dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft vom 09.03.2020 (vgl. Leitlinien-Report).

Die Querschnitts-Leitlinien entbinden den Anwender nicht davon, die Informationen aus der Fachinformation ([vgl. Abschnitt 0.4.2](#)) der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen und die Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu beobachten und ggf. zu beachten.

Im Übrigen wird auf die Ausführungen im Leitlinien-Report (<https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>) verwiesen.

0.4.4 Off-Label-Use

Die Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten erfolgt bisweilen mit Arzneimitteln, die *Off-Label* angewendet werden. Dies hat verschiedene Ursachen. So handelt es sich beispielsweise um seltene Indikationen, für die kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist.

„Unter *Off-Label-Use* wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden.“ [2]. „Der „*Off-Label-Use*“ [...] bezieht sich nicht nur auf den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation(en) oder Altersgruppen, sondern berücksichtigt alle weiteren, in der Zulassung definierten Parameter (zum Beispiel Dosierung, Dosierungsintervall, Darreichungsform, Behandlungsdauer und Begleiterkrankungen)“ [3].

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

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

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

Die in den vorliegenden Querschnitts-Leitlinien enthaltenen Empfehlungen zum *Off-Label-Use* tragen dazu bei, dem anwendenden Arzt eine Orientierung zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten zu geben. Sie entbinden den Arzt jedoch nicht von der gebotenen Einzelfallprüfung, ob der geplante *Off-Label-Use* des Arzneimittels dem aktuellen medizinischen Standard entspricht.

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

0.5 Literatur

1. Guyatt G, Schönemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S: Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl): 179S-187S.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss: Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbioten (*Off-Label-Use*). www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/ (last accessed on 26 June 2019).
3. Ludwig W-D: *Off-Label-Use* von Arzneimitteln. Berliner Ärzte 2008(Heft 7): 14 - 20.
4. Bundessozialgericht: Urteil vom 19.03.2002: B 1 KR 37/00 R ("Sandoglobulin-Urteil").
5. Bundessozialgericht: Urteil vom 30.06.2009: B 1 KR 5/09 R ("ADHS").
6. Bundessozialgericht: Urteil vom 03.07.2012: B 1 KR 25/11 R ("Avastin").

7. Oberlandesgericht Köln: Urteil vom 30.05.1990: 27 U 169/89 ("Aciclovir").
8. Bundesgerichtshof (BGH): Urteil vom 27.03.2007: VI ZR/55/05.
9. Walter U: Die Haftung des verordnenden Arztes. NZS 2011: 361-5.

1	Erythrozytenkonzentrate	13
1.1	Herstellung	13
1.1.1	Präparate	13
1.1.1.1	Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung	13
1.1.1.2	Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat	13
1.1.1.3	Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat	13
1.1.1.4	Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat	13
1.1.2	Qualitätskriterien	13
1.2	Wirksame Bestandteile	13
1.3	Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen	14
1.4	Lagerung, Verwendbarkeit	14
1.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	15
1.5.1	Indikationen	15
1.5.1.1	Allgemeine Grundsätze	15
1.5.1.2	Akute Anämie	17
1.5.1.3	Chronische Anämien	22
1.5.1.4	Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter	25
1.5.1.5	Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter	27
1.5.2	Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate	27
1.5.2.1	Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat	27
1.5.2.2	Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat	27
1.5.2.3	Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat	27
1.5.3	Auswahl von Erythrozytenkonzentraten	27
1.5.4	Art der Anwendung	28
1.5.5	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	29
1.6	Unerwünschte Wirkungen	29
1.7	Dokumentation	29
1.8	Literatur	29

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, Leukozyten, 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 Substitution mit einer Additivlösung wird der Plasmagehalt stark reduziert.

1.1.1.2 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

Vor Anwendung werden kryokonservierte EK (Lagerung unter -80 °C) aufgetaut, in einem funktionell geschlossenen System mit einer geeigneten Lösung gewaschen und resuspendiert. Die Haltbarkeit entspricht den Angaben des Herstellers, in der Regel 12 h bis 24 h [2]. Wegen des hohen Aufwandes werden nur kryokonservierte EK seltener Blutgruppen in wenigen nationalen und internationalen Blutbanken in begrenzter Menge vorrätig gehalten.

1.1.1.3 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. Die Haltbarkeit entspricht den Angaben des Herstellers [1, 2].

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 [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 [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, Leukozyten, Thrombozyten, Antikoagulanzen und additiver Lösung hat selbst keinen therapeutischen Effekt und ist für die klinische Wirksamkeit der EK ohne Bedeutung.

1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

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

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

1.4 Lagerung, Verwendbarkeit*

EK müssen bei $+4 \pm 2$ °C in speziell geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Temperatur muss auch während des Transports zwischen +2 °C und +10 °C liegen (Kühlkette!) [2, 8]. Innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung können EK bei sofortiger Anwendung auch bei Raumtemperatur transportiert werden.

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

Mehrere prospektiv randomisierte Studien zeigten übereinstimmend keine Auswirkung der Lagerungsdauer auf die Letalität oder unerwünschte Ereignisse und andere sekundäre Endpunkte [9–17]. In diesen Studien waren verschiedene Patientengruppen eingeschlossen worden (Intensivpatienten, kardiochirurgische Patienten, hämato-onkologische Patienten, Neugeborene, Kinder, Jugendliche). Der Effekt der Lagerungsdauer auf die verschiedenen Endpunkte, u. a. Letalität und Organdysfunktionen, wurde überwiegend bei erwachsenen Patienten untersucht. Das Evidenzlevel für Kinder ist geringer.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Innerhalb der zugelassenen Grenzen soll die Lagerungsdauer nicht als Auswahlkriterium für Erythrozytenkonzentrate herangezogen werden.	1 A
Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen, z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung, kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.	1 C

1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

1.5.1 Indikationen

1.5.1.1 Allgemeine Grundsätze

Das therapeutische Ziel der Transfusion von Erythrozyten ist die Vermeidung bzw. Therapie einer manifesten anämischen Hypoxie. Da die klinischen Symptome einer Anämie nicht spezifisch sind, müssen bei einer rationalen Indikationsstellung zur Transfusion neben der gemessenen Hb-Konzentration, und/oder des Hk, zusätzliche Kriterien herangezogen werden. Dies erfordert ggf. die (Re-)Evaluierung der Anamnese, immer die Re-Evaluierung des aktuellen klinischen Zustandes des Patienten einschließlich der körperlichen Untersuchung und die Aktualisierung diagnostischer Befunde. Zu beachtende Kriterien sind vor allem:

- ◆ Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie,
- ◆ Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlusts,
- ◆ die Einschätzung der individuellen physiologischen Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren,
- ◆ vorbestehende Erkrankungen des Patienten, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie limitieren, z. B. kardiale, vaskuläre, pulmonale,
- ◆ der aktuelle klinische Zustand des Patienten, z. B. Fieber, akut eingeschränkte Herz- oder Lungenfunktion,
- ◆ Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können (Physiologische Transfusionstrigger, [siehe Abschnitt 1.5.1.2](#)),
- ◆ der intravasale Volumenstatus, da bei vermindertem Plasmavolumen (Hypovolämie) das Erythrozytendefizit nicht zuverlässig erkennbar ist und hohe Hk-Werte gemessen werden und bei erhöhtem Plasmavolumen (Hypervolämie) das Erythrozytendefizit durch die gemessenen Hk-Werte überschätzt wird (Dilutionsanämie) (siehe akute Anämie).

Bei stabiler Hämodynamik, normalem intravasalen Volumen (Normovolämie) und nicht extrem niedrigen Hb-Werten ist eine niedrige Hb-Konzentration allein kein suffizientes Transfusionskriterium [18]. Zusätzlich müssen physiologische Transfusionstrigger in die Entscheidungsfindung zur Erythrozytentransfusion einbezogen werden. Physiologische Transfusionstrigger sind klinische Symptome, die bei gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können. Klinisch anwendbare physiologische Transfusionstrigger sind in der folgenden Tabelle aufgeführt [7, 19–24].

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Tab. 1.5.1.1: Klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (Physiologische Transfusionstrigger).

Kardio-pulmonale Symptome <ul style="list-style-type: none">• Tachykardie• Hypotension• Dyspnoe• Blutdruckabfall unklarer Genese
Ischämietypische EKG-Veränderungen <ul style="list-style-type: none">• neu auftretende ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen• neu auftretende Herzrhythmusstörungen
Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm
Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung <ul style="list-style-type: none">• Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) < 50% ¹• Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung (ScvO₂) < 65-70% ¹• Laktatazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)

¹ Eine anämische Hypoxie einzelner Organe oder Gewebe kann auch bei höheren SvO₂-/ScvO₂-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden, wenn die O₂-Extraktion aus dem arteriellen Blut gestört ist [21].

Zusätzlich müssen für eine rationale Indikationsstellung die Ergebnisse klinischer Studien über den Zusammenhang zwischen Anämie, Erythrozytentransfusion und klinischem Verlauf der Krankheit einbezogen werden (siehe unten). Präventive Maßnahmen sollen zur Reduzierung vermeidbarer Anämien und Transfusionen grundsätzlich Vorrang erhalten. Die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten soll grundsätzlich streng gestellt werden. Die klinische Re-Evaluation des Patienten ist vor weiteren Erythrozytentransfusionen notwendig.

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

Zur Detektion und Behandlung einer präoperativen Anämie wird das multidisziplinäre und patientenindividuelle Therapiekonzept der Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management) empfohlen [25–27]. Das Konzept beinhaltet prä-, intra- und postoperativ umzusetzende Komponenten: 1.) die präoperative Diagnose und Behandlung einer Anämie, 2.) die Vermeidung von Blutungen und Verminderung von Blutverlusten sowie die maschinelle Autotransfusion (wenn möglich) und 3.) die Erhöhung und Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz und die strenge, individuelle Indikationsstellung zur Transfusion.

Die Gabe von EK ist angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert grundsätzlich die Exposition mit

Fremdblut sowie die Anzahl der transfundierten Patienten erheblich und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Risiko für Letalität und Komplikationen einher [28, 29].

1.5.1.2 Akute Anämie

Unter experimentellen Bedingungen konnte gezeigt werden, dass von jungen Gesunden mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei akuter Anämie und unter strikter Aufrechterhaltung der intravasalen Normovolämie die globale O₂-Versorgung bis zu einer Hb-Konzentration von ca. 5 g/dl (3,1 mmol/l; Hk 15%) durch die physiologischen Kompensationsmechanismen (1. Anstieg des Herzzeitvolumens, 2. Zunahme der O₂-Extraktion, 3. Redistribution der Durchblutung zugunsten von Herz und ZNS, 4. Homogenisierung der mikrovaskulären Durchblutung) ohne klinische Hinweise auf eine anämische Hypoxie und ohne dauerhaften Schaden kompensiert werden [30–32]. Eine auf einzelne Organsysteme, z. B. Splanchnikusorgane, begrenzte kritische Verminderung der Sauerstoffversorgung ist bei Hb-Konzentrationen < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) anhand globaler Indices der Sauerstoffversorgung nicht sicher zu erkennen und kann nicht ausgeschlossen werden [33]. Bei Absinken der Hb-Konzentration < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) können auch bei jungen, gesunden Erwachsenen EKG-Veränderungen auftreten [34], kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen beeinträchtigt sein [35] sowie subjektiv Erschöpfung und Müdigkeit empfunden werden [36]. Diese Veränderungen sind nach Anheben der Hämoglobinkonzentration auf Werte > 7 g/dl (> 4,3 mmol/l) oder bei vorübergehender Atmung von reinem Sauerstoff reversibel [35, 37]. Die Gabe von Sauerstoff wird daher als Sofortmaßnahme bei akuter Anämie empfohlen [37].

Ein Hk von ca. 15% (Hb-Konzentration 5,0 bis 4,5 g/dl [3,1 bis 2,8 mmol/l]) muss aufgrund von klinischen Beobachtungen und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren als kritischer Wert der absoluten Indikation zur Erythrozytentransfusion angenommen werden [32, 38, 39]. Es muss berücksichtigt werden, dass der Hb- bzw. Hk-Wert bei Hypovolämie im Normbereich liegen kann, obwohl das Erythrozytenvolumen vermindert ist und vice versa bei Hypervolämie, z. B. im Rahmen einer Infusionstherapie und bei Schwangeren, der Hb- bzw. Hk-Wert erniedrigt sind (Dilutionsanämie), obwohl das Erythrozytenvolumen nicht vermindert ist. Hb- und Hk-Wert können daher nicht als alleiniger Transfusionstrigger herangezogen werden [40].

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion für spezifische Patientengruppen beruhen auf Metaanalysen, in die aktuell bis zu 37 Studien mit mehr als 19.000 Patienten eingeschlossen wurden, und in denen restriktive (i. d. R. Hb-Werte unter 7 bis 8 g/dl, [unter 4,3 bis 5 mmol/l]) mit liberalen Indikationen zur Erythrozytentransfusion (i. d. R. Hb unter 9 bis 10 g/dl [unter 5,6 bis 6,2 mmol/l]) bezüglich Letalität und Komplikationsraten verglichen wurden. Diese Studien und Metaanalysen haben bis auf wenige Ausnahmen keinen Vorteil einer liberalen Transfusionsindikation ergeben [41]. Dabei ist zu beachten, dass es sich um Interventionsgrenzen handelt und die posttransfusionellen Hb-Werte höher lagen und sich zwischen den Gruppen häufig nur um 1 bis 2 g/dl [0,62 bis 1,2 mmol/l] unterschieden [42].

Zusätzlich wurden aktuelle Leitlinien anderer Fachgesellschaften und die Ergebnisse großer, prospektiver, randomisierter Studien berücksichtigt [18, 26–28, 43, 44].

Aktuelle Metaanalysen belegen, dass für hospitalisierte Patienten mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei restriktiver (Hb < 7 g/dl [< 4,3 mmol/l]) im Vergleich zu liberalerer Transfusionsindikation (Hb < 9 bis 10 g/dl [< 5,6 bis 6,2 mmol/l]) keine Unterschiede bestehen bezüglich der 30-Tage- oder Krankenhaus-Letalität sowie der Inzidenz von kardialen Komplikationen, Thromboembolien, Schlaganfällen und Infektionen (Pneumonie, Bakteriämie, Wunde) [18, 29].

Für hospitalisierte Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder schwerwiegende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne akute, schwere Blutung soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert unter 7 g/dl (unter 4,3 mmol/l) gestellt werden.	1 A
Bei adäquater Kompensation können individuell niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.	2 C+

Bei Intensivpatienten ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht akut bluten, einschließlich derer im septischen Schock, ergaben sich hinsichtlich Komplikationsraten und Letalität keine relevanten Unterschiede zwischen restriktiven Transfusionsindikationen, die Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 9 g/dl [zwischen 4,3 und 5,6 mmol/l] als Zielwerte vorsahen, und liberaleren mit Zielwerten zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 und 7,4 mmol/l) [45–49].

Für schwerkranke 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 unter 7 g/dl (unter 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
--	------------

Eine restriktive Transfusionsindikation (Hb < 8 g/dl [< 5 mmol/l] oder Symptome einer Anämie) ist bei älteren, kreislaufstabilen Patienten mit hüftnahen Frakturen einer liberalen (Hb < 10 g/dl [$< 6,2$ mmol/l]) gleichwertig bezüglich Letalität, funktioneller Erholung und postoperativer Morbidität (Thromboembolien, Schlaganfall, Wundinfektionen, respiratorischen Komplikationen, neu aufgetretener akuter Herzinsuffizienz) [50–52]. Möglicherweise kann bei Patienten mit erheblichen kardialen Erkrankungen das Risiko kardialer Komplikationen (Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzstillstand, akutes Herzversagen) durch eine liberale Transfusionsindikation vermindert werden [53, 54]. Eine Meta-Analyse von Studien an Patienten älter als 65 Jahre weist darauf hin, dass auch bei sehr alten Patienten eine liberale Indikation zur Transfusion mit geringerer Letalität einhergeht als eine restriktive [55]. Die aktuelle Datenlage rechtfertigt für ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten sowie für solche mit kardiovaskulären Erkrankungen und stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen eine individualisierte, restriktive (Hb < 8 g/dl [< 5 mmol/l] oder symptomatische Anämie) Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion anstatt einer generell liberalen (Hb < 10 g/dl [$< 6,2$ mmol/l]).

Für Patienten mit instabilen Herz-Kreislauf-Funktionen (akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz) ist die aktuelle Datenanlage unzureichend, um klare Empfehlungen auszusprechen [18, 28, 29]. Kleine randomisierte, prospektive Studien und eine Meta-Analyse weisen jedoch darauf hin, dass bei diesen Patienten höhere Hb-Grenzwerte zur Erythrozytentransfusion (Hb > 8 g/dl [> 5 mmol/l]) das Risiko kardialer Komplikationen vermindern könnten [53, 56, 57]. Aufgrund des niedrigen den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenzgrades könnten neue Studien die Empfehlung für Patienten mit kardiovaskulären Risiken verändern.

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 unter 8 g/dl (unter 5,0 mmol/l) gestellt werden.

1 A

Der Einfluss von Anämie und Erythrozytentransfusionen auf die funktionelle Belastbarkeit, die kognitiven Fähigkeiten, die Lebensqualität sowie auf die Langzeitletalität dieser Risikopatienten wurde nur in wenigen Studien zur akuten Anämie systematisch untersucht. In der Gesamtgruppe älterer Patienten mit akuter Anämie ergab sich kein Vorteil für eine liberale Transfusionsindikation. Sehr alte, sehr gebrechliche Patienten könnten hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Delirs und der 90-Tage-Letalität von einer liberalen Transfusionsindikation profitieren [58–61].

Aktuelle Metaanalysen [29, 52, 62, 63] und große randomisierte, prospektive Studien [64–67] an Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff, überwiegend unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypass, unterzogen, fanden bezüglich der Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität und der Inzidenz von Komplikationen (schwere Infektionen, Schlaganfälle, akute Myokardinfarkte, Darminfarkte, akutes Nierenversagen, Nachblutungen) keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl [$< 5,6$ bis $6,2$ mmol/l]) im Vergleich zu einer restriktiven (Hb < 7,5 bis 8,0 g/dl [$< 4,7$ bis 5 mmol/l]) Transfusionsindikation. Die Ausweitung der Empfehlung auf alle kardiochirurgischen Patientengruppen ist dadurch limitiert, dass einige Studien nur elektive Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen untersuchten und kreislaufinstabile, akut blutende sowie Notfallpatienten ausschlossen [62, 68]. Die bisher größte Studie an herzchirurgischen Patienten schloss allerdings nur Patienten mit moderatem bis hohem Risiko ein und fand keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 g/dl [$< 5,6$ mmol/l]) intraoperativ und während Intensivtherapie; Hb < 8,5 g/dl [$< 5,3$ mmol/l]) auf Normalstation) gegenüber einer restriktiven Transfusionsindikation (Hb < 7,5 g/dl [$< 4,7$ mmol/l]) während der gesamten Behandlung) [66, 67].

Für herzchirurgische Patienten, die nicht akut bluten, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von unter 7,5 g/dl (unter 4,7 mmol/l) gestellt werden.

1 A

Zwei große, randomisierte, prospektive Studien [69, 70] und Metaanalysen [71, 72] zeigen, dass bei erwachsenen Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb < 7 bis 8 g/dl [$< 4,3$ bis 5 mmol/l]) im Vergleich zu einer liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl [$< 5,6$ bis $6,2$ mmol/l]) nicht nachteilig ist. In einer Metaanalyse ergab sich eine verminderte 30-Tage-Letalität und niedrigere Re-Blutungsrate bei restriktiver Transfusionsindikation, ohne dass Unterschiede bei ischämischen und anderen Komplikationen bestanden. Die Ergebnisse rechtfertigen die Implementierung restriktiver Transfusionsindikationen für Erwachsene mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung. Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und Patienten im hämorrhagischen Schock, die von höheren Hb-Grenzwerten profitieren könnten.

Für Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung, die nicht im hämorrhagischen Schock sind, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert unter 7 g/dl (unter 4,3 mmol/l), bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken bei einem Hb-Wert unter 8 g/dl (unter 5,0 mmol/l) gestellt werden.

1 B

Aufgrund der gegenwärtig unzureichenden Datenlage können keine klaren Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion gegeben werden für Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall, nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und nach Schädel-Hirn-Trauma [28, 73].

Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion nach ischämischem Schlaganfall liegen keine adäquaten Studien vor, sodass keine Empfehlungen gegeben werden können. Es ist aber festzuhalten, dass eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb-Grenzwert < 7 bis 8 g/dl [$< 4,3$ bis 5 mmol/l]) das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in keiner der untersuchten Patientengruppen im Vergleich zu liberaleren Indikationsstellungen (Hb < 9 bis 10 g/dl [$< 5,6$ bis 6,2 mmol/l]) erhöhte [18, 50–52, 62, 64–66].

Nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist eine Anämie (Hb < 10 g/dl [$< 6,2$ mmol/l]) mit schlechter neurologischer Prognose und erhöhter Letalität assoziiert [73]. Eindeutige Hb-Grenzwerte, bei denen die Erythrozytentransfusion die Prognose verbessern würde, können aufgrund des aktuellen Wissensstands aber nicht angegeben werden [74]. Angesichts der unklaren Datenlage und aufgrund theoretischer Überlegungen zur zerebralen O₂-Versorgung könnten jedoch in kritischen Phasen, z. B. zerebralem Vasospasmus, höhere Hb-Grenzwerte (Hb > 8 g/dl [> 5 mmol/l]) indiziert sein [73].

Zur Indikation von Erythrozytentransfusionen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und deren Einfluss auf die neurologische Prognose der Patienten liegen zahlreiche retrospektive [75] und wenige, qualitativ unzureichende prospektive Studien vor [76, 77]. Aufgrund des retrospektiven Charakters und der damit einhergehenden Störanfälligkeit der meisten Studien sowie der hohen Heterogenität der Ergebnisse lassen sich gegenwärtig keine klaren Empfehlungen formulieren.

Tab. 1.5.1.2 Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hämoglobinkonzentration (Hb), der physiologischen Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des Blutes zu kompensieren (Kompensationsfähigkeit), des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie einschränken (z. B. koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung, Herzinsuffizienz), und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger)

Die Empfehlungen gelten für normovolämische Patienten mit akuter Anämie in stationärer Behandlung. Bei der Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion sollen außer der Hb-Konzentration individuell die Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten sowie klinische Symptome einer anämischen Hypoxie berücksichtigt werden:			
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 oder 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
<p>Beachte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O₂-Angebots. • Bei Hypovolämie oder Hypervolämie geben die Hb-Konzentration und der Hämatokrit den Erythrozytengehalt nicht korrekt wieder. • Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen. 			

¹ [siehe Tabelle 1.5.1.1](#)

* Der Hb-Wert von 7 g/dl (4,3 mmol/l) war bei Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen einschließlich kritisch kranker Intensivpatienten als Grenzwert zur Transfusionsindikation höheren Hb-Werten gleichwertig. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen, Normovolämie, fehlenden patienteneigenen Risikofaktoren und gegebener Überwachungsmöglichkeit ist auch eine Hb-Konzentration unter 7 g/dl (4,3 mmol/l) allein nicht immer ein suffizientes Transfusionskriterium [17]. Bei adäquater Kompensation können individuell niedrigere Hb-Werte, beispielsweise infolge peripartaler Blutung, ohne Transfusion toleriert werden [28, 78, 79].

** Die Empfehlung trifft insbesondere auf ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten, kardiochirurgische Patienten sowie Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen zu [18].

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

Bei massiver Blutung sowie im hämorrhagischen Schock ist die rechtzeitige Transfusion von Erythrozyten lebenserhaltend. In diesen Situationen erfolgt die Entscheidung zur Erythrozytentransfusion auf der Basis von hämodynamischen und metabolischen Parametern, Symptomen der Anämie sowie unter Berücksichtigung des stattgehabten und noch zu erwartenden Blutverlustes. Als Zielbereich für die Transfusion von EK werden Hb-Werte von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l) empfohlen [80–82]. Bei massivem Blutverlust und nicht gestillter Blutung, z. B. beim polytraumatisierten Patienten und bei schweren peripartalen Blutungen, ist es in der Akutphase sinnvoll, neben EK auch Therapeutisches Plasma, Gerinnungsprodukte und Thrombozyten nach einem festen Schema zu geben. Für die Gabe von Therapeutischem Plasma und EK wird in diesen Situationen ein Verhältnis von mindestens 1:2 empfohlen. Die Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten sollte abhängig von der lokalen Infrastruktur rechtzeitig eingeplant werden, da die Gabe von Thrombozyten im Verlauf von Massivtransfusionen notwendig werden kann [82–84] ([Details siehe Kapitel 2](#)). Es sollte auch frühzeitig mit der Gabe von Thrombozytenkonzentraten begonnen werden [82–84] ([Details siehe Kapitel 2](#)).

Als Zielbereich für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollen bei Patienten mit Massivblutungen Hb-Werte von 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l) erreicht werden.	1 C+
--	-------------

1.5.1.3 Chronische Anämien

Bei chronischer Anämie, z. B. bei Niereninsuffizienz, Tumoranämie, Erkrankungen der Hämatopoese, kommt es zu langfristigen Adaptationsvorgängen, die unter Normalbedingungen die Gewebeoxygenierung sichern (z. B. Anstieg des erythrozytären 2,3-DPG und Rechtsverschiebung der O₂-Bindungskurve, Zunahme der linksventrikulären Volumina sowie des Herzzeitvolumens [HZV], Myokardhypertrophie). Dennoch kann eine chronische Anämie den klinischen Verlauf einer Erkrankung verschlechtern, z. B. bei einer Herzinsuffizienz [58–60, 85, 86]. Daher kann das Anheben des Hb, z. B. durch geeignete kausale Therapiemaßnahmen, die objektive Belastbarkeit und das subjektive Wohlbefinden betroffener Patienten mit chronischer Anämie verbessern sowie die Rate an stationären Behandlungen reduzieren [58, 59, 87–89].

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

Bei Patienten mit chronischer Anämie und Hb-Wert unter 8 bis 7 g/dl (unter 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

Ein systematischer Review von Studien bei erwachsenen Patienten in palliativen Therapiesituationen, welche überwiegend Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen einschlossen, zeigte eine Symptomverminderung und eine Verbesserung der Lebensqualität nach Erythrozytentransfusion [90].

Die Hb-Konzentration vor Erythrozytentransfusion korreliert mit der körperlichen Leistungsfähigkeit (Performance Status) und der Fatigue-Symptomatik [91], u. a. quantifiziert durch das „*Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia*“, FACT-An [91]. Niedrige Lebensqualitäts-Scores vor Erythrozytentransfusion korrelieren mit einem besseren „*Patient-reported Outcome*“ nach Erythrozytentransfusion [91].

Weitere Therapiemöglichkeiten der chronischen Anämie müssen in Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Pathomechanismus in Betracht gezogen werden.

Studien bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Anämien bei Chemotherapie/Radiotherapie, mit und ohne Stammzelltransplantation, welche eine restriktive Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 7,0 bis 9,0 g/dl [4,3 bis 5,6 mmol/l]) und eine liberale Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 8,0 bis 12,0 g/dl [5 bis 7,5 mmol/l]) verglichen, zeigten keine oder nur geringe Unterschiede der Tag-100-Letalität, der Blutungskomplikationen, des Anteils der Patienten mit Erythrozytentransfusionsbedarf und der Dauer eines Krankenhausaufenthaltes [92]. Eine Metaanalyse, welche auch Studien bei Patienten mit soliden Tumoren einschloss, zeigte bei restriktiver Transfusionsindikation ebenfalls keine erhöhte Letalität oder Morbidität [93].

Studien bei Patienten nach autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit Vergleich eines restriktiven Transfusionstrigger (Hb-Konzentration < 7 g/dl [< 4,3 mmol/l] oder < 9 g/dl [< 5,6 mmol/l]) gegenüber einem liberalen Transfusionstrigger zeigten keinen Unterschied der Letalität und der sekundären Endpunkte sowie der Lebensqualität [94, 95]. Eine Studie wurde wegen einer hohen Rate von sinusoidalem Obstruktionsyndrom bei Patienten mit liberalem Transfusionstrigger (< 12 g/dl [< 7,5 mmol/l]) vorzeitig beendet [96].

Eine Metaanalyse von Studien bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Neoplasien mit einem hohen Anteil an Patienten mit akuter Leukämie, welche restriktive (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 7,0 bis 8,8 g/dl [4,3 bis 5,5 mmol/l]) mit liberaler Transfusionsindikation (Transfusionstrigger Hb-Konzentration 9,0 bis 12,0 g/dl [5,6 bis 7,5 mmol/l]) verglichen, zeigte eine Reduktion des Erythrozytentransfusionsbedarfes in der restriktiven Gruppe, aber keinen Unterschied in der Gesamtlealität, des Thrombozytentransfusionsbedarfes, der Blutungskomplikationen oder sonstiger Komplikationen [97]. Aussagekräftige Studien zur Auswirkung der Transfusionsindikation auf die Lebensqualität fehlen in dieser Patientengruppe [97].

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-Wert unter 7 bis 8 g/dl (unter 4,3 bis 5,0 mmol/l) gestellt werden.

1 C

Patienten mit primärer Knochenmarkinsuffizienz (myelodysplastisches Syndrom, aplastische Anämie, kongenitale Knochenmarkversagenssyndrome) und alleiniger supportiver Versorgung sollten restriktiv transfundiert werden [98, 99]. Ein Cochrane-Review erbrachte keine ausreichende Evidenz, um bei dieser Patientengruppe eine spezifische Empfehlung für einen Transfusionstrigger zu formulieren [100]. Aspekte der Lebensqualität spielen bei diesen Patienten wegen der oft sehr lange bestehenden Anämie eine besondere Rolle [98, 99]. Die Besserung der durch die Anämie bedingten Symptomatik wurde in einzelnen Studien als Indikation für die Erythrozytentransfusion angesehen [99, 101, 102].

Die Transfusionsindikation bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (*Sickle cell disease*, SCD) wurde in zahlreichen Studien und mehreren Cochrane-Reviews untersucht [103–108]. Bei Kindern mit erhöhtem Schlaganfallrisiko bei SCD kann eine regelmäßige, langfristige Erythrozytensubstitution das Risiko reduzieren [104] und auch die Inzidenz von stillen zerebralen Infarkten vermindern [108]. Weiterhin reduzieren Erythrozytentransfusionen SCD-bedingte Komplikationen (Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom) [104] und maternale SCD-bedingte Komplikationen bei Schwangeren [107]. Es gibt unzureichende Evidenz, ob im Falle operativer Eingriffe bei SCD-Patienten eine zurückhaltende Transfusionsindikation zur Vermeidung von SCD-bedingter Komplikationen (vasookklusive Krisen, akutes Thoraxsyndrom) ebenso effektiv ist wie eine intensive Transfusionstherapie zur Reduktion des HbS-Anteils [106]. Insbesondere bei akuten vasookklusiven Ereignissen (akuter Schlaganfall, akutes Thoraxsyndrom) ist eine Austauschtransfusion mittels Apherese als Alternative zur alleinigen Gabe von Erythrozytenkonzentraten in Betracht zu ziehen. Bei nicht-akuten Ereignissen sind Austauschtransfusionen in der Schlaganfall-Prophylaxe, bei Schwangerschaft, häufigen vasookklusiven Krisen und im präoperativen Management zu empfehlen [109, 110].

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

Bei Thalassämie dient die Transfusion neben der Behandlung subjektiver Anämiesymptome auch der Suppression ineffektiver Erythropoese, der Abschwächung extramedullärer Hämatopoese und der Verringerung von Komplikationen. Ein regelmäßiges Transfusionsprogramm soll bei Hb-Konzentrationen < 7 g/dl (< 4,3 mmol/l) begonnen werden [111–113]. Im weiteren Verlauf wird als Zielwert für die Hb-Konzentration vor Erythrozytentransfusion 9 bis 10 g/dl (5,6 bis 6,2 mmol/l) empfohlen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz 10 bis 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) [111, 113]. Die Hb-Konzentration nach Transfusion soll jedoch nicht über 14 g/dl (8,7 mmol/l) liegen [111, 113].

Der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*, ESA) zur Behandlung einer Anämie bei Tumorpatienten kann die Hb-Konzentration und die Lebensqualität steigern und den Transfusionsbedarf reduzieren, erhöhte allerdings in einigen Studien auch das Risiko thromboembolischer Ereignisse [114]. In Studien bei onkologischen Patienten wurde ein schlechteres Gesamtüberleben und ein erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression oder ein Rezidiv bei Patienten während ESA-Behandlung beobachtet [115]. Entsprechend wird empfohlen, den Einsatz von ESA bei Tumorpatienten auf Chemotherapie-induzierte Anämien bei den Patienten zu beschränken, deren Hb-Konzentration unter 10 g/dl (6,2 mmol/l) liegt und welche nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt werden [115]. ESA sollten bei Patienten mit Chemotherapie-assoziiertes Anämie,

welche in kurativer Intention behandelt werden, nicht eingesetzt werden [115]. Abgesehen von bestimmten Subgruppen mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) (*low-risk* MDS mit einem Erythropoetin-Spiegel ≤ 500 IU/l) wird auch bei den meisten Patienten mit Anämie, die nicht durch Chemotherapie bedingt ist, der Einsatz von ESA nicht empfohlen [115].

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

Bei der Substitutionsbehandlung von Patienten mit autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA) vom Wärmetyt sind einige Besonderheiten zu beachten. Die oft auffällige serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) infolge freier anti-erythrozytärer Autoantikörper im Serum der Patienten darf nicht dazu führen, dass ihnen wegen dieser serologischen Inkompatibilität eine lebensnotwendige Transfusion vorenthalten wird. Bei lebensbedrohlichen hämolytischen Krisen mit sehr tiefen Hb-Konzentrationen kann die Gabe von EK unter entsprechender medikamentöser Therapie lebensrettend sein [116]. Begleitende Alloantikörper, deren Diagnostik häufig zeitaufwendig ist, müssen berücksichtigt werden.

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

Kardiovaskuläre Risikopatienten mit chronischer Anämie, insbesondere solche mit schwerer Herzinsuffizienz, scheinen hinsichtlich Überleben, physischer Belastungsfähigkeit und Lebensqualität von höheren Hb-Konzentrationen zu profitieren [58–60].

1.5.1.4 Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

Neben Kindern mit malignen oder genetisch bedingten hämatologischen Erkrankungen werden Transfusionen von EK im Kindesalter hauptsächlich bei Frühgeborenen eingesetzt. Bei dieser Patientengruppe wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten die Transfusionsgrenzen empirisch immer weiter gesenkt. Die wenigen randomisierten klinischen Studien, die bei Frühgeborenen liberale und restriktive Transfusionskriterien verglichen, zeigten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich neurologischer Komplikationen und intellektueller Entwicklung [117–120]. Metaanalysen ergaben jedoch keine signifikante Erhöhung von Letalität und Morbidität bei restriktivem Vorgehen [121, 122].

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 [123].	1 C+
---	-------------

Bei Frühgeborenen verringert eine autologe Plazentabluttransfusion bei der Geburt die Häufigkeit an späteren Transfusionen von EK ([siehe Kapitel 9](#)).

Zur Festlegung von Indikationen und zur Ermittlung einer optimalen Dosierung der EK existieren nur wenige Übersichtsarbeiten und Leitlinien [124–126].

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

Ansonsten sind die Dauer und die Schwere der Anämie, die Vorgeschichte, das postmenstruelle und das postnatale Alter sowie der klinische Zustand bei der Indikation zur Gabe von EK zu berücksichtigen [124–127].

Tab. 1.5.1.4: Indikationen zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei Früh- und Neugeborenen (modifiziert nach [124])

Bei Früh- und Neugeborenen sollten Erythrozytenkonzentrate unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien transfundiert werden:			2 A
Alter (Stunden h, Tage d)	Transfusionstrigger		
	Invasiv beatmet	O ₂ -Therapie/nicht-invasive Beatmung	Raumluft
0 - 24 h	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)
1 - 7 d	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)
8 - 14 d	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 9,5 g/dl (5,9 mmol/l)	< 7,5 g/dl (4,7 mmol/l)
> 14 d	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 8,5 g/dl (5,3 mmol/l)	< 7,5 g/dl (4,7 mmol/l)

Dies ist ein Beispiel von verschiedenen, für Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen vorgeschlagenen Transfusionskriterien. Diese Kriterien können wahrscheinlich auch für reifere Neugeborene verwendet werden.

Bei Frühgeborenen reduziert eine in der ersten Woche nach der Geburt begonnene Erythropoetin-Behandlung in Kombination mit enteraler Eisensubstitution [128] die Zahl und das Volumen an Transfusionen von EK und hat möglicherweise einen neuroprotektiven Effekt [129].

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

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei verschiedenen klinischen Zuständen und Diagnosen im Kindesalter jenseits der Neonatalperiode ein restriktives Transfusionsregime mit einem Hb-Grenzwert von 7,0 bis 8,0 g/dl (4,3 bis 5 mmol/l, Hk 21 bis 24%) gegenüber einem liberalen Vorgehen keine negativen Auswirkungen auf den klinischen Verlauf zu verzeichnen waren [48, 124, 130–133].

Diese Grenzwerte gelten nicht für Frühgeborene und Kinder mit Hypoxämie, instabilen Kreislaufverhältnissen, akutem Blutverlust und zyanotischen Herzvitien [134].

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

1.5.1.5 Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

Das übliche Transfusionsvolumen bei Kindern, speziell Früh- und Neugeborenen, liegt bei 15 bis 20 ml/kg KG [124]. Höhere Dosierungen sind beim hypovolämischen Schock, Austauschtransfusionen und Operationen mit kardiopulmonalem Bypass erforderlich. Die Gabe von 3 ml EK/kg KG erhöht die Hb-Konzentration um ca. 1 g/dl (0,62 mmol/l).

1.5.2 Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate

1.5.2.1 Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat

Die Übertragung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten mit Blutprodukten kann bei immunkompromittierten Patienten zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) führen ([siehe Kapitel 10](#)). Bei kompatibler HLA-Konstellation, vor allem bei Blutsverwandten, kann in seltenen Fällen eine GvHR auch ohne Immunsuppression auftreten. Zellhaltige Blutprodukte, die an solche Patienten verabreicht werden, müssen deshalb mit 30 Gy bestrahlt werden, um eine GvHR zuverlässig zu verhindern ([siehe Abschnitt 10.4](#)).

1.5.2.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

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

1.5.2.3 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

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

1.5.3 Auswahl von Erythrozytenkonzentraten

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

EK werden AB0-gleich transfundiert. In medizinisch begründeten Ausnahmefällen können auch AB0-ungleiche, sogenannte majorkompatible Präparate transfundiert werden ([siehe Tabelle 1.5.3](#)). Die Ausnahmen sind zu dokumentieren.

Tab. 1.5.3: AB0-kompatible Erythrozytentransfusion

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

Wegen des Mangels an RhD-negativem Blut lässt sich die Übertragung von RhD-positiven Erythrozytenpräparaten an RhD-negative, nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist und RhD-negative Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können, z. B. bei Notfall- und Massivtransfusionen. RhD-negative Erythrozyten können RhD-positiven Empfängern übertragen werden, wenn keine Unverträglichkeit infolge von Antikörpern im Rh-System besteht.

Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von RhD-positiven EK, mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen, unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren.

Bei einer Transfusion von RhD-positiven Präparaten auf RhD-negative Patienten hat der weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu veranlassen. Bei Nachweis entsprechender Antikörper hat eine Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie Eintragung in einen Notfallpass zu erfolgen [2, 135].

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

Zur Vermeidung einer Alloimmunisierung wird empfohlen, Patienten mit Sichelzellerkrankung und Thalassämie-Syndromen bei chronischem Transfusionsbedarf über AB0- und RhD-Kompatibilität hinaus auch primär mit EK, welche zumindest in den Antigenen C/c, E/e und K kompatibel sind, zu versorgen [110, 135–137].

Für die Transfusion nach AB0-inkompatibler hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind für die Blutgruppenauswahl spezielle Empfehlungen in Abhängigkeit von der AB0-Blutgruppe des Stammzellspenders/-empfängers und dem *Engraftment* zu beachten [138].

1.5.4 Art der Anwendung

Die Einleitung der Transfusion erfolgt nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten durch den zuständigen Arzt [2].

Unmittelbar vor der Transfusion ist vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht der AB0-Identitätstest (Bedside-Test) direkt beim Empfänger vorzunehmen und das Ergebnis schriftlich zu dokumentieren [2, 135]. Auf den AB0-Identitätstest (Bedside-Test) kann bei Früh- und Neugeborenen verzichtet werden, sofern ausschließlich Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 transfundiert werden [2].

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

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

Die Transfusionsgeschwindigkeit muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Eine Hypervolämie durch zu rasche Gabe mehrerer EK ist zu vermeiden. Bei kreislaufstabilen Patienten mit einer hochgradigen Anämie richtet sich die Infusionsgeschwindigkeit nach der kardialen Kompensationsfähigkeit und der Ischämiesymptomatik.

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

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

Blutprodukten dürfen vom Anwender keine Medikamente bzw. Infusionslösungen beigefügt werden. Für Einzelheiten zur Art der Anwendung wird auf die Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer verwiesen [2].

1.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

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.

1.6 Unerwünschte Wirkungen

[siehe Kapitel 10](#)

1.7 Dokumentation

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

1.8 Literatur

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

2. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
3. Wiesen AR: Equilibration of Hemoglobin Concentration after Transfusion in Medical Inpatients Not Actively Bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 278–80.
4. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, et al.: Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(43): 17063–8.
5. Högman CF, Meryman HT: Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfus Med Rev* 1999; 13(4): 275–96.
6. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G: Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion* 1999; 39(3): 277–81.
7. Yoshida T, Prudent M, D'alessandro A: Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus* 2019; 17(1): 27–52.
8. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al.: Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006; 104(5): 911–20.
9. Shah A, Brunskill SJ, Desborough M JR, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ: Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD010801.
10. Rygård SL, Jonsson AB, Madsen MB, et al.: Effects of shorter versus longer storage time of transfused red blood cells in adult ICU patients: a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44(2): 204–17.
11. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al.: Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1937–45.
12. Cook RJ, Heddle NM, Lee K-A, et al.: Red blood cell storage and in-hospital mortality: a secondary analysis of the INFORM randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(11): e544-e552.
13. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, et al.: Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1410–8.
14. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, et al.: Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(15): 1419–29.
15. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al.: Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(14): 1443–51.
16. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al.: Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(23): 2514–23.
17. Spinella PC, Tucci M, Fergusson DA, et al.: Effect of Fresh vs Standard-issue Red Blood Cell Transfusions on Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(22): 2179–90.
18. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al.: Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016a; 316(19): 2025–35.
19. Madjdpour, C., Marcucci, C., Tissot, J.D., & Spahn, D.R.: Perioperative blood transfusions. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist* 2005: 67–80.
20. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot P-G: Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin* 2004; 20(2): 269–79.
21. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Lebuffe G: Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21(2): 173–81.
22. Vallet B, Robin E, Lebuffe G: Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010; 14(2): 213.

23. Zeroual N, Samarani G, Gallais J, et al.: ScvO₂ changes after red-blood-cell transfusion for anaemia in cardiothoracic and vascular ICU patients: an observational study. *Vox Sang* 2018; 113(2): 136–42.
24. Welte M ZK: Der individualisierte Transfusionstrigger. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2018; 59(3): 132–44.
25. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al.: Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev* 2017; 31(1): 62–71.
26. Mueller MM, van Remoortel H, Meybohm P, et al.: Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321(10): 983–97.
27. Deutsche Gesellschaft für Anaesthesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3 Leitlinie Präoperative Anämie: Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie. AWMF Registernummer 001-0024. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-024l_S3_Praeoperative-Anaemie_2018-04.pdf (last accessed on 13 August 2019).
28. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al.: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b; 10: CD002042.
29. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al.: Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018; 200: 96–101.
30. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al.: Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg⁻¹ x min⁻¹. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 407–13.
31. Walsh TS, Saleh E-E-D: Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006; 97(3): 278–91.
32. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al.: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279(3): 217–21.
33. Mathru M, Solanki DR, Woodson LC, et al.: Splanchnic oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology* 2006; 105(1): 37–44.
34. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al.: Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1004–10.
35. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al.: Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1646–52.
36. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB: Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000; 40(4): 457–60.
37. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, et al.: Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002; 96(4): 871–7.
38. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D: Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16(3): 187–99.
39. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ: Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75(5): 818–21.
40. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, Macgregor H, Menzoian JO, Khuri SF: Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 2006; 46(3): 365–71.
41. Carson JL, Carless PA, Hébert PC: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(4): CD002042.
42. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF: Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet* 2013; 381(9880): 1845–54.
43. Alexander J, Cifu AS: Transfusion of Red Blood Cells. *JAMA* 2016; 316(19): 2038–9.

44. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al.: Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160(4): 445–64.
45. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, et al.: Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2015; 115(4): 511–9.
46. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 409–17.
47. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al.: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1381–91.
48. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al.: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356(16): 1609–19.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
50. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, et al.: Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(4): CD009699.
51. Mitchell MD, Betesh JS, Ahn J, Hume EL, Mehta S, Umscheid CA: Transfusion Thresholds for Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32(12): 3815–21.
52. Müller S, Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Pavel J, Keller-Stanislawski B, Funk MB: Mortality, Morbidity and Related Outcomes Following Perioperative Blood Transfusion in Patients with Major Orthopaedic Surgery: A Systematic Review. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(5): 355–67.
53. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al.: Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i1351.
54. Gu W-J, Gu X-P, Wu X-D, et al.: Restrictive Versus Liberal Strategy for Red Blood-Cell Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis in Orthopaedic Patients. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100(8): 686–95.
55. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL: Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2017; 4(10): e465-e474.
56. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al.: Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165(6): 964-971.e1.
57. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al.: Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011; 108(8): 1108–11.
58. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW: Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 223–5.
59. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J: Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(11): 1780–6.
60. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.: The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 141–6.

61. Blandfort S, Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM: Blood transfusion strategy and risk of postoperative delirium in nursing homes residents with hip fracture. A post hoc analysis based on the TRIFE randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(3): 459–66.
62. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al.: Restrictive versus liberal red blood cell transfusion for cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47(2): 179–85.
63. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JAC, Murphy GJ: Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2(12): e543-53.
64. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, et al.: Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(14): 1559–67.
65. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al.: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 997–1008.
66. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al.: Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2133–44.
67. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al.: Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2018; 379(13): 1224–33.
68. Patel NN, Murphy GJ: Evidence-Based Red Blood Cell Transfusion Practices in Cardiac Surgery. *Transfus Med Rev* 2017; 31(4): 230–5.
69. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al.: Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386(9989): 137–44.
70. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al.: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 11–21.
71. Mak LY, Lau CW, Hui YT, et al.: Joint recommendations on management of anaemia in patients with gastrointestinal bleeding in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2018; 24(4): 416–22.
72. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M, et al.: Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(5): 354–60.
73. Ayling OGS, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL: Anemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Poor Outcome and Death. *Stroke* 2018; 49(8): 1859–65.
74. English SW, Chassé M, Turgeon AF, et al.: Anemia prevalence and incidence and red blood cell transfusion practices in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter cohort study. *Crit Care* 2018; 22(1): 169.
75. Boutin A, Chassé M, Shemilt M, et al.: Red Blood Cell Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* 2016; 30(1): 15–24.
76. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al.: Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care* 2006; 5(1): 4–9.
77. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal J-M, et al.: Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(1): 36–47.
78. Prick BW, Jansen AJG, Steegers EAP, et al.: Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *BJOG* 2014; 121(8): 1005–14.
79. National Blood Authority Australia (NBA): Patient Blood Management Guidelines: Module 5 - Obstetrics and Maternity. Canberra 2015.

80. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
81. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23(1): 98.
82. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Polytrauma/Schwerer Verletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
83. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. *JAMA* 2015; 313(5): 471.
84. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al.: Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2018; 2(14): 1696–704.
85. Jansen AJG, Essink-Bot M-L, Beckers EAM, Hop WCJ, Schipperus MR, van Rhenen DJ: Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121(2): 270–4.
86. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL: Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003; 43(12): 1717–22.
87. Demetri GD: Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl 1: 31–7.
88. Rossi EC: Red cell transfusion therapy in chronic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8(6): 1045–52.
89. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al.: The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1775–80.
90. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al.: Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion* 2018; 58(1): 233–41.
91. Yakymenko D, Frandsen KB, Christensen IJ, et al.: Randomised feasibility study of a more liberal haemoglobin trigger for red blood cell transfusion compared to standard practice in anaemic cancer patients treated with chemotherapy. *Transfus Med* 2018; 28(3): 208–15.
92. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF: Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev* 2017c; 1: CD011305.
93. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al.: How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev* 2016; 46: 1–8.
94. Tay J, Allan DS, Chatelain E, et al.: Transfusion of Red Cells in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (TRIST Study): A Randomized Controlled Trial Evaluating 2 Red Cell Transfusion Thresholds. *Blood* 2016; 128(22): 1032.
95. Lightdale JR, Randolph AG, Tran CM, et al.: Impact of a conservative red blood cell transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(5): 813–7.
96. Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, et al.: Excess of veno-occlusive disease in a randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone

- marrow transplantation: a canadian blood and marrow transplant group trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(3): 468–73.
97. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MGJ, Zwaginga J-J: Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2017; 178(1): 137–51.
98. Höchsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H: Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(2): 168–73.
99. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al.: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(1): 60–87.
100. Gu Y, Estcourt LJ, Doree C, Hopewell S, Vyas P: Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 5(10): S253.
101. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122(17): 2943–64.
102. Killick SB, Carter C, Culligan D, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014; 164(4): 503–25.
103. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Hambleton IR, Cho G: Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016a(5): CD008360.
104. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Wang WC: Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017b; 1: CD003146.
105. Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ: Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012082.
106. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, Hopewell S: Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b; 4: CD003149.
107. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, et al.: Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015; 126(21): 2424–35; quiz 2437.
108. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Abboud MR: Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017a; 5: CD012389.
109. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al.: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3): 171–354.
110. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Federführung): S2k Leitlinie Sichelzellerkrankheit. AWMF Registernummer 025/016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html> (last accessed on 28 January 2020).
111. Cappellini M, Cohen A, Porter J, Taher V, Viprakasi V: Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). Internet 2014 (Ed.3 edition Cyprus: Thalassaemia International Federation).
112. Cario H, Kohne E, et al.: Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie Stand: 2016.
113. Vichinsky E, Levine L, et al.: Standard of Care Guidelines for Thalassemia. <https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf> (last accessed on 13 August 2019).

114. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al.: Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
115. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al.: Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv* 2019; 3(8): 1197–210.
116. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C: Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 1992; 340(8834-8835): 1515–7.
117. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al.: Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1685–91.
118. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al.: The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149(3): 301–7.
119. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF: Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychology* 2011; 17(4): 347–67.
120. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al.: Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009; 123(1): 207–13.
121. Whyte R, Kirpalani H: Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11): CD000512.
122. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S: The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 370–85.
123. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nøhr SB, Ebbesen F: Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(2): 125–32.
124. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
125. Luban NLC: Neonatal red blood cell transfusions. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2: 184–8.
126. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS: Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42(11): 1398–413.
127. Murray NA, Roberts IAG: Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(2): F101-7.
128. Mills RJ, Davies MW: Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(3): CD005095.
129. Ohlsson A, Aher SM: Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD004863.
130. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5): 512–8.
131. Gast-Bakker DH de, Wilde RBP de, Hazekamp MG, et al.: Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39(11): 2011–9.
132. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, et al.: Assessment of hemoglobin threshold for packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(2): e89-94.
133. Deutsche Krebsgesellschaft (Federführung): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. AWMF

Registriernummer 032/0540L. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0540Ll_S3_Supportiv_2017-05.pdf (last accessed on 13 August 2019).

134. Wilkinson KL, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Gill R, Murphy MF: Red cell transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2): CD009752.
135. Franchini M, Forni GL, Marano G, et al.: Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfus* 2019; 17(1): 4–15.
136. Fasano RM, Meyer EK, Branscomb J, White MS, Gibson RW, Eckman JR: Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2019; 33(1): 12–23.
137. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al.: Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol* 2017; 176(2): 192–209.
138. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B, Weinstock C: Transfusion Support. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds.): *The EBMT handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. [Leiden], [Munich], Cham: EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; Fondation José Carreras, Contre la leucémie; Springer Open 2019; 163–169.

2	Thrombozytenkonzentrate	40
2.1	Herstellung	40
2.1.1	Qualität	40
2.2	Wirksame Bestandteile	40
2.3	Physiologische Funktion	40
2.4	Lagerung und Haltbarkeit	41
2.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	41
2.5.1	Thrombozytentransfusion bei hämatologisch-onkologischen Patienten	42
2.5.1.1	Patienten mit chronischer Thrombozytopenie (Gruppe A)	42
2.5.1.2	Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz (Gruppe B)	43
2.5.1.3	Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie (Gruppe C)	43
2.5.1.4	Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken (Gruppe D)	44
2.5.2	Thrombozytentransfusion bei Prozeduren/Eingriffen	45
2.5.2.1	Invasive diagnostische Eingriffe	45
2.5.2.2	Lumbalpunktion	48
2.5.2.3	Leberpunktion	48
2.5.2.4	Gelenkpunktion	48
2.5.2.5	Zahnärztliche Behandlung	49
2.5.2.6	Gastrointestinale Endoskopie	49
2.5.2.7	Bronchoskopie einschließlich transbronchialer Biopsie	49
2.5.2.8	Angiografie einschließlich Koronarangiografie	50
2.5.2.9	Beckenkammbiopsie	50
2.5.2.10	Zentraler Venenkatheter	50
2.5.2.11	Operative Eingriffe	51
2.5.2.12	Rückenmarksnahe Regionalanästhesien	52
2.5.3	Leberinsuffizienz	52
2.5.4	Thrombozytentransfusion zur Behandlung einer akuten Blutung	53
2.6	Therapiekontrolle	53
2.7	Auswahl des Thrombozytenkonzentrates	53
2.7.1	Apherese-TK und Pool-TK	53
2.7.2	AB0-Blutgruppen und RhD-Kompatibilität	54
2.8	Management des refraktären Patienten	55
2.8.1	Definition	55

2.8.2	Serologische Diagnostik bei refraktären Patienten	55
2.8.3	Auswahl kompatibler Thrombozytenkonzentrate bei immunisierten Patienten	56
2.8.4	Gabe inkompatibler Thrombozyten	57
2.9	Besonderheiten der Thrombozytentransfusion im Kindesalter	57
2.9.1	Thrombozytentransfusion bei Neugeborenen	57
2.9.2	Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie	58
2.10	Unerwünschte Wirkungen	59
2.11	Dokumentation	59
2.12	Literatur	59

2 Thrombozytenkonzentrate

2.1 Herstellung

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Es stehen zwei Herstellungsmethoden zur Verfügung. Das **Pool-TK** enthält in der Regel in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten (in der Regel von 4 bis selten 5 Spendern) 2 bis 4×10^{11} Thrombozyten in 200 bis 400 ml Plasma oder einer entsprechenden Mischung aus Plasma und einer additiven Lösung. Das **Apherese-TK** enthält in der Regel 2 bis 4×10^{11} Thrombozyten in etwa 200 bis 300 ml Plasma eines Einzelspenders. In einigen Produkten sind Teile des Plasmas durch eine Additivlösung ersetzt.

Entsprechend weiterer Herstellungsschritte werden folgende Präparate unterschieden:

- ◆ Leukozytendepletiertes Thrombozytenkonzentrat,
- ◆ Leukozytendepletiertes Thrombozytenkonzentrat in Additivlösung,
- ◆ Leukozytendepletiertes Thrombozytenkonzentrat, bestrahlt,
- ◆ Leukozytendepletiertes Thrombozytenkonzentrat in Additivlösung, bestrahlt,
- ◆ Thrombozytenkonzentrat in Additivlösung, pathogen-reduziert.

2.1.1 Qualität

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

2.2 Wirksame Bestandteile

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

2.3 Physiologische Funktion

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

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

Frische, nicht aktivierte Thrombozyten eines Blutspenders lassen sich etwa 7 bis 10 Tage nach Transfusion im peripheren Blut von gesunden Personen nachweisen. Diese mittlere Thrombozytenlebenszeit nimmt bei Lagerung der Thrombozyten ab. Sie ist bei allen

Patienten mit Thrombozytopenien und/oder gesteigertem Thrombozytenverbrauch, vor allem aber bei Vorliegen von thrombozytenreaktiven Antikörpern, deutlich verkürzt [1].

Thrombozyten sind auch relevant für immunologische Abwehrmechanismen und die Regulation der Entzündung. Diese Funktionen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es ist wahrscheinlich, dass mögliche unerwünschte Wirkungen der Transfusion von Thrombozyten durch diese Eigenschaften der Thrombozyten mitverursacht werden [2].

2.4 Lagerung und Haltbarkeit

TK werden in speziellen gasdurchlässigen, sterilen Kunststoffbeuteln bei $+22 \pm 2$ °C unter ständiger Agitation aufbewahrt. Werden bei der Herstellung geschlossene Abnahmesysteme verwendet, können TK bei gleichförmiger Bewegung bis zu 4 bis 5 Tagen aufbewahrt werden. Um ein optimales Transfusionsergebnis zu erzielen, ist eine möglichst kurze Lagerungsdauer anzustreben. Die Angaben des Herstellers auf dem Präparateetikett sind zu beachten. Die Transfusion sollte möglichst schnell nach Eintreffen des TK eingeleitet werden; Zwischenlagerungen bei Temperaturen $< +20$ °C oder $> +24$ °C oder ohne ständige Agitation sind zu vermeiden, da dies die Thrombozyten schädigen kann. Eröffnete Beutelsysteme dürfen nicht gelagert werden [3].

2.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

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

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

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

Die Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion beziehen sich in den meisten Fällen auf absolute Thrombozytenzahlen, ab denen Thrombozyten bei ansonsten intaktem Gerinnungssystem substituiert werden sollten. Neben der Zahl der Thrombozyten ist deren Funktion für eine ausreichende Hämostase wichtig. Darüber hinaus erhöhen Veränderungen des plasmatischen Gerinnungssystems und der Endothelzellen das Risiko für Blutungen. Es gibt keinen Labortest, der prädiktiv die individuelle Blutungssituation des einzelnen Patienten sicher bestimmen kann. Allerdings können klinische Symptome wie Petechien wichtige Hinweise auf eine thrombozytäre Fehlfunktion geben. In den Empfehlungen wird dem Rechnung getragen durch den Zusatz „oder bei manifesten Blutungen“. Ebenso kann es in Einzelfällen notwendig sein, bei gestörter Thrombozytenfunktion oder zusätzlichen

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Gerinnungsstörungen bei höheren als in den Empfehlungen angegebenen Grenzwerten Thrombozyten zu transfundieren.

Die Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten bzw. die Verzögerung durch die Bestellung aus dem nächstgelegenen Blutdepot oder die Refraktärität des Empfängers sind bei den Empfehlungen zu den angegebenen Thrombozytenzahlen und Funktionsstörungen zu berücksichtigen.

Das Risiko für Blutungen kann durch technische Maßnahmen reduziert werden, wie z. B. die Punktion von Gefäßen oder Organen unter Kontrolle bildgebender Verfahren.

Neben der Thrombozytentransfusion kann die Gerinnungsfähigkeit des Blutes und die Festigkeit von Blutgerinnseln durch Desmopressin (0,3 µg/kg KG i. v., s. c., oder als hochdosiertes Nasenspray) oder die Hemmung der Fibrinolyse (Tranexamsäure) verstärkt werden. Indikation und mögliche Risiken dieser Maßnahmen unterscheiden sich je nach Grunderkrankung und Begleiterkrankungen des Patienten. Deren detaillierte Abhandlung würde den Rahmen dieser Querschnitts-Leitlinien sprengen. Auf die entsprechenden Empfehlungen zur Behandlung spezifischer Krankheitsbilder (z. B. AWMF Leitlinien) wird verwiesen. In ausgewählten Situationen kann vor invasiven Eingriffen die Thrombozytenzahl auch durch die Gabe von Thrombopoetin-Rezeptor-Analoga angehoben werden. Dies ist besonders relevant für Patienten mit hereditären Thrombozytopenien.

Die häufigste Form der erworbenen Thrombozytenfunktionsstörung wird durch Medikamente verursacht. Dies sind vor allem Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure und P₂Y₁₂-Inhibitoren, die den ADP-Rezeptor blockieren (Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor). Auch andere Medikamente können die Thrombozytenfunktion einschränken, wie Antidepressiva vom Typ der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Antikonvulsiva sowie einige asiatische Nahrungsergänzungsmittel. Für die klinische Praxis ist es besonders wichtig zu berücksichtigen, dass das Medikament Ticagrelor nach der letzten Einnahme noch für bis zu 72 Stunden im Blut zirkuliert und transfundierte Thrombozyten in ihrer Funktion hemmen kann ([siehe Tab. 2.5.2.1b](#)). Dies sollte bei der Planung und Risikoabwägung vor allem vor elektiven Eingriffen berücksichtigt werden.

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

2.5.1 Thrombozytentransfusion bei hämatologisch-onkologischen Patienten

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

2.5.1.1 Patienten mit chronischer Thrombozytopenie (Gruppe A)

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

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

Thrombozytenzahl < 5.000/µl und wöchentliche Kontrolle,

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

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

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

2.5.1.2 Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz (Gruppe B)

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

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

Bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura oder medikamentös ausgelöster mikroangiopathischer Hämolyse wird auch bei Blutungszeichen die Gabe von Thrombozyten kontrovers diskutiert. Dies gilt auch für Patienten mit Umsatzsteigerungen im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie oder Sepsis. Es liegen hierzu keine prospektiven Studien vor. Die *Surviving Sepsis Guidelines* von 2016 empfehlen die Thrombozytentransfusion ab einem Thrombozytenwert von < 10.000/ μ l oder < 20.000/ μ l bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko als schwache Empfehlung auf der Basis einer sehr niedrigen Evidenz [9]. Für Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion bei Patienten an der extrakorporalen Membran-Oxygenierung (ECMO) gibt es keine ausreichenden Daten (Blutungsursache bei ECMO ist eher ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom als die Thrombozytopenie).

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

2.5.1.3 Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie (Gruppe C)

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

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

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

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

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

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung (Gruppe C) empfohlen bei:	
Erwachsenen mit akuter Leukämie, prophylaktisch ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10.000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen	1 A
Kindern mit akuter Leukämie, bei denen kein erhöhtes Verletzungsrisiko vorliegt, prophylaktisch ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10.000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen	1 C
Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne Komplikationen, wie schwere Graft-versus-Host-Reaktion, Mukositis oder 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 von $\leq 10.000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen	2 C

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

Zu dieser Gruppe gehören Patienten der Gruppe C mit zusätzlichem Blutungsrisiko. Bei hämatologischen Krankheiten, aber auch bei Patienten mit soliden Tumoren und Chemotherapie-assoziiierter Thrombozytopenie haben sich bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Blutungskomplikationen herauskristallisiert ([siehe Tab. 2.5.1.4](#)).

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

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

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

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

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

2.5.2 Thrombozytentransfusion bei Prozeduren/Eingriffen

2.5.2.1 Invasive diagnostische Eingriffe

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

Tab. 2.5.2.1: Vorgehen vor invasiven Eingriffen und Operationen nach den Empfehlungen der AFSSaPS, modifiziert nach [16]

		Aktive Blutung	
		ja	nein
Pathologische Laborwerte	ja	Transfusion von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren/Plasma je nach Labor	Transfusion basiert auf dem Blutungsrisiko des vorgesehenen Eingriffs und der empfohlenen Thrombozytenzahl (s. u.)
	nein	<ul style="list-style-type: none"> • Gibt es einen anderen Grund für die Koagulopathie/Blutung? • Bisherigen Transfusionsbedarf beachten • Transfusion von einem Thrombozytenkonzentrat und entsprechend Gerinnungsfaktoren/Plasma, spätestens wenn der Blutverlust das einfache Blutvolumen des Patienten übersteigt • Fortfahren je nach Laborergebnissen 	Keine Transfusionsindikation
	Nicht vorliegend	Auswahl des Blutprodukts und des Transfusionsvolumens je nach Art der vermuteten Gerinnungsstörung	Keine Transfusionsindikation

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

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

<p>Hemmung der Thrombozytenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Ticagrelor, Fibrinogenrezeptor-Antagonisten, nicht-steroidale Antirheumatika) • Antibiotika (z. B. Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporine, Amphotericin B) • künstliche Kolloide (z. B. Hydroxyethylstärke) • Heparine und Heparinoide, Phenprocoumon, Warfarin, direkte orale Antikoagulantien • Thrombolytika • Phenothiazine, Valproinsäure und andere Anti-Konvulsiva, Serotonin-Aufnahmehemmer, Trizyklische Antidepressiva • Lipidsenker (z. B. Clofibrat, Statine) • Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten
<p>Verbesserung der Hämostasefunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antifibrinolytika (z. B. Tranexamsäure, Aminomethylbenzoesäure) • Desmopressinacetat

Tab. 2.5.2.1b: Pharmakologie der Thrombozytenfunktionshemmer (adaptiert nach [25])

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

COX=Cyclooxygenase

2.5.2.2 Lumbalpunktion

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

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

Unter Behandlung mit kombinierten Thrombozytenfunktionshemmern (P_2Y_{12} -Inhibitor und ASS) wird eine prophylaktische Thrombozytengabe empfohlen (Cave: Ticagrelor). Bei der Mono-Therapie mit ASS 100 mg ist die Lumbalpunktion auch ohne Thrombozytentransfusion möglich, das Blutungsrisiko ist gering.

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_2Y_{12} -Inhibitor und ASS) behandelt sind, bereits bei Thrombozytenwerten $< 100.000/\mu\text{l}$ (Cave: Ticagrelor).	2 C

2.5.2.3 Leberpunktion

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

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

Die Thrombozytentransfusion sollte vor transjugulärer Leberpunktion bei einer Thrombozytenzahl von $< 10.000/\mu\text{l}$ erfolgen.	1 C
---	------------

2.5.2.4 Gelenkpunktion

Bei Gelenkpunktionen sollten Thrombozytenzahl und -funktion beachtet werden. Studien zur Festlegung eines sicheren Thrombozytenwertes vor einer Punktion liegen nicht vor. Liegt keine Blutungsneigung und keine Thrombozytenfunktionsstörung vor, wird eine Thrombozytenzahl von $> 20.000/\mu\text{l}$ empfohlen.

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

2.5.2.5 Zahnärztliche Behandlung

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

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

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

2.5.2.6 Gastrointestinale Endoskopie

Die gastrointestinale Endoskopie kann bei Patienten mit schweren Thrombozytopenien auch ohne Thrombozytentransfusion durchgeführt werden [32]. Eine Thrombozytensubstitution ist nur erforderlich, wenn eine Biopsie bei Thrombozytenwerten von < 20.000/ μ l geplant ist. Die Thrombozytengabe sollte dann unmittelbar vor der Untersuchung erfolgen. Eine Indikation zur Thrombozytentransfusion kann auch bestehen, wenn bei Thrombozytenwerten von < 20.000/ μ l nach der Biopsie endoskopisch sichtbare Blutungen auftreten, die nicht anderweitig gestoppt werden können. Besteht eine kombinierte Gerinnungsstörung, ist neben der Thrombozytengabe eine Behandlung der plasmatischen Gerinnungsstörung erforderlich. Bei Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern sollten P₂Y₁₂-Inhibitoren vor dem Eingriff abgesetzt werden nach Abwägung der Notwendigkeit der Intervention gegen das kardiale Risiko [33]. Eine Thrombozytengabe ist erst bei Auftreten von Blutungen angezeigt.

Die Thrombozytentransfusion sollte unmittelbar vor gastrointestinaler Endoskopie mit geplanter Biopsie bei Thrombozytenzahlen < 20.000/ μ l erfolgen.	1 C
Die Thrombozytentransfusion kann bei einer Thrombozytenzahl < 20.000/ μ l erfolgen, sofern endoskopisch sichtbare Blutungen auftreten, die nicht anderweitig gestoppt werden können.	2 C+

2.5.2.7 Bronchoskopie einschließlich transbronchialer Biopsie

Die Bronchoskopie kann auch bei thrombozytopenischen Patienten ohne Thrombozytensubstitution durchgeführt werden [34]. Eine Indikation zur Thrombozytengabe besteht vor einer Bronchoskopie bei Thrombozytenzahlen < 20.000/ μ l und vor einer transbronchialen Biopsie bei Thrombozytenzahlen < 50.000/ μ l [35, 36].

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

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

2.5.2.8 Angiografie einschließlich Koronarangiografie

Zur Vermeidung von Blutungen im Bereich der Punktionsstellen wird vor Durchführung einer Angiografie eine Thrombozytenzahl von mindestens 20.000/ μ l gefordert. Bei einer geringeren Thrombozytenzahl wird eine Thrombozytengabe empfohlen, sofern die Angiografie zur Lokalisation einer Blutungsquelle oder zur elektiven Gefäßdiagnostik durchgeführt wird. Ist die Indikation zur Angiografie ein akuter arterieller Verschluss, kann die Thrombozytengabe eine zusätzliche thrombotische Gefährdung des Patienten darstellen. In diesen Fällen wird postinterventionell nur bei verstärkten Blutungen eine Thrombozytengabe empfohlen [37].

Die Thrombozytentransfusion könnte vor Angiografie, einschließlich Koronarangiografie, bei einer Thrombozytenzahl von \leq 20.000/ μ l erfolgen, sofern die Angiografie nicht zur Diagnostik eines akuten arteriellen thrombotischen Ereignisses durchgeführt wird.	2 C
---	------------

Vor Angiografie mit koronarer Intervention könnten Thrombozyten bei Werten < 30.000/ μ l transfundiert werden. Falls eine Punktion unter Ticagrelor-Medikation erfolgt oder erfolgen muss, ist zu berücksichtigen, dass bei Blutungskomplikationen keine ausreichende Hämostase durch die Transfusion von Thrombozyten erreicht werden kann.

2.5.2.9 Beckenkammbiopsie

Eine Beckenkammbiopsie zur zytologischen Diagnostik erfordert keine prophylaktische Thrombozytentransfusion, wenn nicht besondere anatomische Blutungsrisiken vorliegen [36, 38].

2.5.2.10 Zentraler Venenkatheter

Zentralvenenkatheter können auch ohne Thrombozytensubstitution bei Patienten ohne Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen von mehr als 10.000/ μ l angelegt werden, insbesondere wenn die Katheteranlage unter Ultraschallkontrolle erfolgt. Bei klinischer Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen < 20.000/ μ l ist eine prophylaktische Thrombozytentransfusion angezeigt [38–41].

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

2.5.2.11 Operative Eingriffe

Bei normaler Thrombozytenfunktion und Thrombozytenwerten $> 50.000/\mu\text{l}$ ist nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung zu rechnen und eine präoperative Thrombozytengabe ist nicht erforderlich [38].

Operative Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko, zu denen die Mehrzahl der peripheren Eingriffe zählt, bei denen durch Kompression eine Blutstillung erreicht werden kann, können auch bei Thrombozytenzahlen zwischen 20.000 und $50.000/\mu\text{l}$ durchgeführt werden. Wenn bereits präoperativ eine Blutungsneigung und/oder eine Thrombozytenzahl von $< 20.000/\mu\text{l}$ vorliegen, ist die präoperative Thrombozytengabe indiziert.

Bei größeren operativen Eingriffen wird eine perioperative Thrombozytengabe zum Teil bei Unterschreiten eines Grenzwertes von $50.000/\mu\text{l}$ empfohlen, insbesondere, wenn zusätzlich eine Thrombozytenfunktionsstörung vorliegt. Bei Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und $100.000/\mu\text{l}$ sollten die Thrombozytenwerte intra- und postoperativ jedoch engmaschig kontrolliert werden.

Bei Eingriffen mit einem besonders hohen Blutungsrisiko (z. B. neurochirurgischen Eingriffen) wird ein perioperativer Thrombozytenwert über 70.000 bis $100.000/\mu\text{l}$ empfohlen.

Bei kardiochirurgischen Eingriffen und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist eine präoperative Thrombozytengabe in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen bilden Patienten mit Thrombozytopenie $< 20.000/\mu\text{l}$ und Patienten unter gleichzeitiger Gabe von thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses ist die Thrombozytengabe indiziert, sofern die Thrombozytenzahl unter $20.000/\mu\text{l}$ liegt. Bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen kann eine prophylaktische Substitution bereits bei Werten $< 50.000/\mu\text{l}$ erforderlich sein. Bei Patienten mit mikrovaskulären Blutungen werden postoperativ Thrombozytengaben bis zum Erreichen der Blutstillung empfohlen. Es werden dann Thrombozytenzahlen von $50.000/\mu\text{l}$ bis $100.000/\mu\text{l}$ angestrebt.

Bei erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen (z. B. infolge einer Urämie, nach kardiopulmonalem Bypass, unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern) sind prophylaktische Thrombozytengaben in der Regel nicht angezeigt. Die Transfusionsindikation kann in diesen Fällen nicht von der Thrombozytenzahl abgeleitet werden, sondern klinisch anhand der Blutungsneigung. Eine Begleittherapie mit Antifibrinolytika oder Desmopressin kann im Einzelfall indiziert sein. Thrombozytenfunktionshemmende Medikamente ([siehe Tab. 2.5.2.1](#)) sollten wenn möglich abgesetzt werden. Die Antikoagulation dieser Patienten sollte sorgfältig überwacht werden.

Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko [37]. Eine präoperative Thrombozytengabe wird bei diesen Patienten für Eingriffe mit einem besonders hohen Blutungsrisiko empfohlen (z. B. neurochirurgische Eingriffe und Operationen am hinteren Augenabschnitt). Eine durch Ticagrelor hervorgerufene Blutungsneigung kann nicht durch Thrombozytentransfusion behoben werden.

Die Thrombozytentransfusion wird bei chirurgischen Eingriffen empfohlen:	
prophylaktisch vor kleineren operativen Eingriffen bei vorbestehender thrombozytärer Blutungssymptomatik oder bei Thrombozytenzahlen < 20.000/ μ l	2 C
prophylaktisch bei größeren operativen Eingriffen und Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen < 50.000/ μ l	2 C
prophylaktisch bei operativen Eingriffen mit einem sehr hohen Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen von < 70.000/ μ l bis 100.000/ μ l	1 C
in der Kardiochirurgie bei verstärkten postoperativen Blutungen oder bei Unterschreiten einer Thrombozytenzahl von 20.000/ μ l	2 C

2.5.2.12 Rückenmarksnahe Regionalanästhesien

Zur Durchführung einer Epiduralanästhesie wird ein Thrombozytengrenzwert von > 80.000/ μ l empfohlen. Bei Unterschreiten dieses Wertes werden alternative Narkoseverfahren empfohlen. Für die Spinalanästhesie gilt ein Grenzwert von 50.000/ μ l [42, 43]. In der geburtshilflichen Anästhesie kann ein abweichendes Vorgehen sinnvoll sein [44]. Die Kombinationstherapie mit thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten wird im Allgemeinen als Kontraindikation für die Durchführung regional anästhesiologischer Blockaden in den nationalen Empfehlungen der Fachgesellschaften für Anästhesie angeführt.

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

Die Thrombozytentransfusion sollte erfolgen bei rückenmarksnaher Anästhesie, wenn kein alternatives Narkoseverfahren eingesetzt werden kann:	
prophylaktisch vor Durchführung einer Epiduralanästhesie bei einem Thrombozytengrenzwert < 80.000/ μ l	1 C
prophylaktisch vor Durchführung einer Spinalanästhesie bei einem Grenzwert von 50.000/ μ l	1 C

2.5.3 Leberinsuffizienz

Das akute Leberversagen geht meist mit der schnellen Entwicklung einer schweren Thrombozytopenie einher. Eine Thrombozytengabe wird bei einer Thrombozytenzahl < 20.000/ μ l oder beim Auftreten von ausgeprägten petechialen Blutungen empfohlen.

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

Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit Leberinsuffizienz empfohlen:	
bei akutem Leberversagen bei Thrombozytenwerten von < 20.000/ μ 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/ μ l	2 B

2.5.4 Thrombozytentransfusion zur Behandlung einer akuten Blutung

Im Fall von akuten Blutungen stellen die Thrombozytenzahl und -funktion, das Ausmaß des Blutverlustes sowie die Bedrohlichkeit der Blutung die wichtigsten Transfusionstrigger dar. Besteht aufgrund eines massiven Blutverlustes oder der Lokalisation der Blutung eine akute Gefährdung des Patienten, wird die Substitution von Thrombozyten bei Unterschreiten eines Wertes von 50.000/ μ l empfohlen, bei anhaltender Blutung und/oder Schädel-Hirn-Trauma bei Unterschreiten eines Wertes von 100.000/ μ l. Bei Patienten mit erwarteter Massivtransfusion sollte die Gabe von TK frühzeitig beginnen (ab 6 EK: 1 TK; dann: pro 4 EK 1 TK) [45–47].

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

Bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten (ohne neurochirurgische Druck-Entlastungsoperation) war das Risiko für Tod oder Abhängigkeit von einer Pflege höher bei den Patienten, welche eine Thrombozytentransfusion erhalten haben, als bei den Patienten, die keine Thrombozytentransfusion erhalten haben [48].

Die Thrombozytentransfusion wird bei akuten Blutungen empfohlen:	
bei massiven und bedrohlichen Blutungen mit erwarteter Massivtransfusion sollte frühzeitig mit der Thrombozytentransfusion begonnen werden (ab 6 EK 1 TK; dann: pro 4 EK 1 TK)	1B
bei transfusionsbedürftigen Blutungen bei < 50.000 Thrombozyten/ μ l, bei anhaltender Blutung und/oder Schädel-Hirn-Trauma bei Unterschreiten eines Wertes von 100.000 Thrombozyten/ μ l	2 C

2.6 Therapiekontrolle

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

Die Beurteilung des Thrombozytenanstieges (Inkrement) oder das korrigierte Inkrement ([siehe Abschnitt 2.8.3](#)) sind bei der Bewertung der prophylaktischen Thrombozytengabe sinnvoll zur Therapiekontrolle.

2.7 Auswahl des Thrombozytenkonzentrates

Die Indikation für bestrahlte TK, für CMV-Antikörper negative TK und für Parvovirus B19 getestete TK sind in Kapitel 10, Unerwünschte Wirkungen, zusammengefasst.

2.7.1 Apherese-TK und Pool-TK

Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit liegen keine prospektiv-randomisierten Studien zu einer gleichwertigen oder unterschiedlichen therapeutischen Wirksamkeit von Apherese-TK und Pool-TK vor [49]. Internationale Leitlinien machen bei nicht-immunisierten Patienten keinen Unterschied in der Anwendung zwischen Apherese- und Pool-TK [38, 50].

Bei immunisierten Patienten müssen die entsprechenden HLA-Antigene und humanen Thrombozyten-Antigene (HPA) berücksichtigt werden ([siehe Abschnitt 2.8](#)).

Vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation muss die Gabe von Thrombozyten des Spenders oder anderer Blutsverwandter unbedingt vermieden werden.

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

2.7.2 AB0-Blutgruppen und RhD-Kompatibilität

Außer den humanen Thrombozyten-Antigenen (HPA) und den HLA-Merkmalen der Klasse 1 tragen Thrombozyten AB0-Blutgruppenmerkmale. Es ist ungeklärt, ob AB0-ungleiche Thrombozytentransfusionen eine klinisch relevante Immunmodulation verursachen [51–53]. In einzelnen Fällen, insbesondere bei Kindern, können akute hämolytische Transfusionsreaktionen durch die Isoagglutinine (anti-A und anti-B) im Plasma des Spenders auftreten [54]. Möglicherweise werden AB0-inkompatible Thrombozyten schneller als AB0-idente abgebaut [55]. Deshalb sollte die AB0-Blutgruppe bei der Auswahl der TK wenn möglich berücksichtigt werden.

Ferner enthalten TK geringe Erythrozytenmengen. Daher sollte bei der Auswahl von TK auch das Rhesus-Faktor D berücksichtigt werden, vor allem bei Mädchen und gebärfähigen Frauen. Ist die Transfusion von RhD-positiven TK bei gebärfähigen Frauen nicht vermeidbar, ist eine Prophylaxe mit 150 bis 300 µg Anti-D-Immunglobulinen als i. v.-Applikation indiziert (keine i. m.-Gabe wegen Blutungsgefahr), sofern die TK nicht mit einem Verfahren hergestellt werden, bei dem die Erythrozytenkontamination sehr niedrig ist [54]. Das Risiko der Immunisierung ist bei Pool-TK höher als bei Apherese-TK [56]. Bei TK, die mit einem Verfahren hergestellt werden, bei dem die Erythrozytenkontamination sehr niedrig ist, kann auf die Anti-D-Gabe verzichtet werden. Dies trifft zwar für die meisten Apherese-Verfahren zu, doch wurden Immunisierungen gegen Rhesus-Faktor D auch durch Apherese-TK beschrieben [57]. Bei gleichzeitiger Transfusion von RhD-inkompatiblen EK in Notfallsituationen ist eine Anti-D-Prophylaxe nicht sinnvoll.

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 RhD-negative Patienten Thrombozyten von RhD-negativen Spendern vorzuziehen	1 C
sofern RhD-positive Thrombozyten bei gebärfähigen RhD-negativen Frauen 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

2.8 Management des refraktären Patienten

2.8.1 Definition

Die Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen ist gekennzeichnet durch einen fehlenden Anstieg der Thrombozytenwerte trotz wiederholter Transfusionen AB0-kompatibler, frischer (< als 3 Tage) TK [58]. Die Ursache einer Refraktärität ist nicht immer klar. Nicht-immunologische Ursachen (z. B. peripherer Verbrauch bei diffus blutenden oder septischen Patienten) sind häufiger als immunologische Ursachen (HLA- und HPA-Antikörper). Beispielsweise sind prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei Hypersplenismus meist ineffektiv.

Die Indikation zur Thrombozytentransfusion sollte bei diesen Patienten nicht von der Thrombozytenzahl, sondern von Blutungszeichen und zusätzlichen Blutungsrisiken (z. B. invasive Eingriffe) abhängig gemacht werden. Bei Blutungen kann oft durch eine höhere Dosis an Thrombozyten (z. B. 2 frische AB0-gleiche TK) eine Blutstillung erreicht werden.

2.8.2 Serologische Diagnostik bei refraktären Patienten

Bei Verdacht auf einen immunologisch bedingten Refraktärzustand nach Thrombozytentransfusionen sollte eine Suche nach thrombozytenreaktiven Antikörpern eingeleitet werden. Antikörper gegen HLA-Klasse-I-Antigene sind die häufigste Ursache für einen immunologisch induzierten Refraktärzustand [59]. Der Nachweis erfolgt mit Komplement unabhängigen Testsystemen, z. B. Enzymimmuntests mit immobilisierten HLA-Antigenen oder Thrombozyten [60]. Der lymphozytotoxische Test kann falsch positive Resultate geben [z. B. bei Patienten mit autoreaktiven zytotoxischen Antikörpern oder durch vorherige Gabe therapeutischer Antikörper (Anti-CD3, ATG)] oder falsch negative Resultate bei nicht-komplementaktivierenden HLA-Antikörpern.

HLA-Klasse-I-spezifische Antikörper sind in 15 bis 30% mit zusätzlichen HPA-Antikörpern assoziiert [61]. Eine serologische Verträglichkeitsprobe kann bei Thrombozytentransfusionen wie bei Erythrozytentransfusionen durchgeführt werden. Hierbei werden die Thrombozyten gegen das Empfängerserum getestet. Bei Patienten mit nachgewiesenen thrombozytenreaktiven Antikörpern erzielt man mit *Crossmatch*-negativen TK ein höheres Thrombozyteninkrement als bei positivem *Crossmatch* [62, 63].

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

2.8.3 Auswahl kompatibler Thrombozytenkonzentrate bei immunisierten Patienten

Bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Alloantikörpern sollten nach Überprüfung in einem *Crossmatch*verfahren HLA-ausgewählte verträgliche Thrombozyten transfundiert werden [63]. Bei breit immunisierten Patienten (Reaktivität mit über 80 bis 90% der Testzellen) empfiehlt sich die Bestimmung der HLA-A-, -B-Antigene des Patienten, um eine Vorauswahl potenziell geeigneter Thrombozytenspender (Apherese-TK) treffen zu können. Bei Patienten, die neben HLA-Klasse-I-Antikörpern zusätzlich HPA-Antikörper gebildet haben, sollten HLA- und HPA-kompatible Spender ausgewählt werden [64].

Der Transfusionserfolg sollte anhand des Thrombozyteninkrements überprüft werden, damit frühzeitig eine weitere Immunisierung erkannt wird. Hierzu werden die Thrombozytenzahlen vor, 1 Stunde nach und/oder annähernd 20 Stunden nach Transfusion bestimmt. Eine „normalisierte“ Maßzahl stellt das korrigierte Inkrement (*Corrected Count Increment: CCI*) dar [65].

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

Bei Refraktärzuständen sind nach 1 Stunde gemessene korrigierte Inkremente < 7.500, nach 20 Stunden bestimmte Werte < 4.500.

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

2.8.4 Gabe inkompatibler Thrombozyten

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

Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann die Gabe von rFVIIa indiziert sein ([siehe Abschnitt 7.1.4](#)).

Die intravenöse Gabe von hoch dosiertem IgG (ivIgG) zusammen mit Thrombozytentransfusionen ist dabei nicht wirksamer als die Gabe von Thrombozyten allein [66, 67].

Für das Management des refraktären Patienten sollten bei bedrohlichen Blutungen große Mengen Thrombozyten transfundiert und bei Erfolglosigkeit rFVIIa gegeben werden. Hinweis: Die Anwendung von rFVIIa würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen, vgl. Abschnitt 0.4 .	1 C
Es wird davon abgeraten, bei bedrohlich blutenden transfusionsrefraktären Patienten zusätzlich ivIgG zu transfundieren.	1 B

2.9 Besonderheiten der Thrombozytentransfusion im Kindesalter

Die meisten Thrombozytentransfusionen im Kindesalter werden prophylaktisch appliziert. Dies gilt insbesondere für Neugeborene. Die Grenzwerte der Thrombozytenzahl, bei der transfundiert wird, sind größtenteils empirisch festgelegt bzw. aus der Erwachsenenmedizin übernommen, randomisierte klinische Studien sind rar [39, 68, 69].

2.9.1 Thrombozytentransfusion bei Neugeborenen

In einer randomisierten Multizenterstudie erhielten 660 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 34 Schwangerschaftswochen eine Thrombozytentransfusion bei einem Grenzwert von entweder $< 25.000/\mu\text{l}$ oder $< 50.000/\mu\text{l}$. Zwei Drittel der Kinder waren wegen einer Sepsis antibiotisch behandelt, 16% hatten eine nekrotisierende Enterokolitis. Das primäre Zielkriterium war eine Kombination aus Tod oder größerer Blutung innerhalb von 28 Tagen. Dies trat bei 19% der Kinder in der Gruppe mit dem niedrigeren Grenzwert und bei 26% der Kinder in der Gruppe mit dem höheren Grenzwert auf (Odds Ratio 1,57; 95%-Konfidenzintervall 1,06-2,32) [70]. Nachteile wurden in der Gruppe mit dem niedrigeren Grenzwert nicht beobachtet. Diese Ergebnisse sprechen dafür, auch in der Neonatalperiode restriktiv bei Thrombozytentransfusionen vorzugehen. Allerdings waren in dieser Studie Neugeborene mit einer fetalen Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) ausgeschlossen. Andere Studien sprechen jedoch dafür, dass der niedrigere Grenzwert auch auf Neugeborene mit NAIT ohne Blutungszeichen übertragen werden kann [69, 71].

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

2.9.2 Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) wird durch Immunisierung der Mutter gegen ein fetales Thrombozytenantigen und diaplazentare Übertragung des Antikörpers in die fetale Zirkulation ausgelöst. Am häufigsten sind Antikörper gegen die humanen Thrombozyten-Antigene (HPA)-1a und -5b beteiligt. Antikörper gegen andere HPA sind selten involviert [72]. Eine FNAIT kommt in der kaukasoiden Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1:1.000 vor. Es besteht ein hohes Risiko für eine intrakranielle Blutung, die auch schon intrauterin auftreten kann.

Die intrauterine Thrombozytentransfusion ist mit Risiken verbunden und sollte vermieden werden. Nach der Geburt sind Thrombozytentransfusionen die Therapie der Wahl, wobei idealerweise kompatible Thrombozyten transfundiert werden sollten. Jedoch zeigte sich in einer systematischen Literaturrecherche, dass auch die Transfusion von unausgewählten Konzentraten zu einem ausreichenden Anstieg der Thrombozytenzahl führt [73]. Durch zusätzliche Gabe von ivIgG konnte kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden [73]. Bei bekannter FNAIT sollten vor geplanter Entbindung HPA-kompatible TK bereitgestellt werden.

Bei neonataler Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) wird empfohlen:	
eine Thrombozytentransfusion prophylaktisch mit kompatiblen HPA-1a-, -5b-negativen Thrombozyten bei Thrombozytenzahlen < 30.000/ μ l, wenn diese Präparate sofort verfügbar sind	2 C+
bei Thrombozytenzahlen < 30.000/ μ l 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/ μ l transfundieren	1 C
Wir raten davon ab, Neugeborene mit NAIT ausschließlich mit ivIgG zu behandeln (zur präpartalen Behandlung der Schwangeren mit ivIgG bei FNAIT siehe Abschnitt 8.1.5.4.2).	2 C

2.10 Unerwünschte Wirkungen

[siehe Kapitel 10](#)

2.11 Dokumentation

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

2.12 Literatur

1. Murphy MF: State of the art in platelet transfusion therapy. *Transfus Sci* 1996; 17(4): 575–84.
2. Koenen RR: The prowess of platelets in immunity and inflammation. *Thromb Haemost* 2016; 116(10): 605–12.
3. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
4. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H: Empfehlungen zur Trombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 2006; 33: 528–43.
5. Wandt H, Greinacher A: Correspondence In Reply: Platelet Transfusion in Hematology, Oncology and Surgery by Prof. Dr. med. Hannes Wandt, Dr. med. Kerstin Schäfer-Eckart, Prof. Dr. med. Andreas Greinacher in issue 48/2014. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(29-30): 506.
6. Malouf R, Ashraf A, Hadjinicolaou AV, Doree C, Hopewell S, Estcourt LJ: Comparison of a therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion policy for people with congenital or acquired bone marrow failure disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 123(2): 285–91.
7. Sagmeister M, Oec L, Gmür J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 93(9): 3124–6.
8. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F, Cheze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P, French ATIP Study Group: Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2002: 23–9.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
10. Zumberg MS, del Rosario MLU, Nejame CF, et al.: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(10): 569–76.
11. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF: Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 45(abstract): 1064.
12. Wandt H, Schäfer-Eckart K, Greinacher A: Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(48): 809–15.
13. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al.: Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomized study. *Lancet (London, England)* 2012(380): 1309–16.

14. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al.: A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013; 368(19): 1771–80.
15. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al.: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997; 337(26): 1870–5.
16. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, and the AFSSAPS Expert Group: Perioperative platelet transfusion: recommendations of the agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Canadian Journal of Anesthesia* 2005; 52(1): 30–7.
17. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J: Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD012779.
18. Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, et al.: Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Syst Rev* 2018; 7(1): 4.
19. Baschin M, Selleng S, Hummel A, et al.: Preoperative platelet transfusions to reverse antiplatelet therapy for urgent non-cardiac surgery: an observational cohort study. *J Thromb Haemost* 2018; 16(4): 709–17.
20. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vicenzi MN, Münch A: Koronare Stents, duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik. *Anaesthesist* 2007; 56(4): 401–12.
21. Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, Schweer H, Kretschmer V: Desmopressin effect on acetylsalicylic acid impaired platelet function. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 32–9.
22. Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, et al.: Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD001884.
23. Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G, et al.: Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017; 15(2): 263–72.
24. Estcourt LJ, Desborough M, Brunskill SJ, et al.: Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD009733.
25. Ortel TL: Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood* 2012; 120(24): 4699–705.
26. Edelson RN, Chernik NL, Posner JB: Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol* 1974; 31(2): 134–7.
27. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Doree C, Van Veen J: Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 4(4): CD011980.
28. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495–500.
29. Overholser CD, Peterson DE, Bergman SA, Williams LT: Dental extractions in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40(5): 296–8.
30. Williford SK, Salisbury PL, Peacock JE, et al.: The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1989; 7(6): 798–802.
31. Morimoto Y, Yoshioka A, Sugimoto M, Imai Y, Kirita T: Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral Dis* 2005; 11(4): 243–8.
32. Nilles KM, Caldwell SH, Flamm SL: Thrombocytopenia and Procedural Prophylaxis in the Era of Thrombopoietin Receptor Agonists. *Hepatol Commun* 2019; 3(11): 1423–34.
33. Lange CM, Fichtlscherer S, Miesbach W, Zeuzem S, Albert J: The Peri-procedural Management of Anticoagulation and Platelet Aggregation Inhibitors in Endoscopic Interventions. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(8): 129–35.

34. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW: Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104(4): 1025–8.
35. Papin TA, Lynch JP, Weg JG: Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985; 88(4): 549–52.
36. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al.: Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1519–38.
37. Samama CM, Bastien O, Forestier F, et al.: Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001--summary statement. *Can J Anaesth* 2002; 49(6): S26-35.
38. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al.: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017; 176(3): 365–94.
39. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al.: Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(3): 283–99.
40. van de Weerd EK, Peters AL, Goudswaard EJ, et al.: The practice of platelet transfusion prior to central venous catheterization in presence of coagulopathy: a national survey among clinicians. *Vox Sang* 2017; 112(4): 343–51.
41. Saugel B, Scheeren TWL, Teboul J-L: Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care* 2017; 21(1): 225.
42. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M: The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010; 148(1): 15–25.
43. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T: S1-Leitlinie 001/005: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2014(55): 464–92.
44. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S 1 Leitlinie Die geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie: AWMF Register-Nr. 001-038. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-038.html> (last accessed on 24 June 2020).
45. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. *JAMA* 2015; 313(5): 471.
46. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, et al.: Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2018; 2(14): 1696–704.
47. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23.
48. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, et al.: Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 387(10038): 2605–13.
49. Arbeitskreis Blut: Mitteilung: Bewertung von Apherese- und Pool-Thrombozytenkonzentraten. *Bundesgesundheitsblatt* 2015; 58: 1126–8.
50. Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al.: Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2015; 29(1): 3–13.
51. Benjamin RJ, Antin JH: ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion* 1999; 39(11-12): 1273–4.

52. Benjamin RJ, Mcgurk S, Ralston MS, et al.: ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 179–87.
53. Heal JM, Rowe JM, Blumberg N: ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol* 1993; 66: 309–14.
54. Lozano M, Cid J: The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003; 17(1): 57–68.
55. Duquesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA et al.: ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1979; 54: 595–9.
56. Reckhaus J, Jutzi M, Fontana S, et al.: Platelet Transfusion Induces Alloimmunization to D and Non-D Rhesus Antigens. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(3): 167–72.
57. Moncharmont P, Barday G, Meyer F: Red blood cell alloimmunisation after platelet transfusion: a 5-year study. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 1: s147-8.
58. Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al.: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105(10): 4106–14.
59. Murphy MF, Waters AH: Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol* 1985; 60(3): 409–14.
60. Kurz M, Knöbl P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S: Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: a comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41(6): 771–4.
61. Schnaidt M, Northoff H, Wernet D: Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic disorders. *Transfus Med*; 1996(6): 111–4.
62. O'Connell BA, Lee EJ, Rothko K, Hussein MA, Schiffer CA: Selection of histocompatible apheresis platelet donors by cross-matching random donor platelet concentrates. *Blood* 1992; 79(2): 527–31.
63. Petz LD, Garratty G, Calhoun L, et al.: Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000; 40(12): 1446–56.
64. Langenscheidt F, Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C: Platelet transfusion refractoriness associated with two rare platelet-specific alloantibodies (anti-Baka and anti-PIA2) and multiple HLA antibodies. *Transfusion* 1988; 28(6): 597–600.
65. Delaflor-Weiss E, Mintz PD: The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000; 14(2): 180–96.
66. Kickler T, Braine H, Piantadosi S, Ness PM, Herman JH, Rothko K: A randomized, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1990; 75: 313–6.
67. Lee EJ, Norris D, Schiffer CA: Intravenous immune globulin for patients alloimmunized to random donor platelet transfusion. *Transfusion* 1987; 27(3): 245–7.
68. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM: Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood* 2014; 123(8): 1146–51.
69. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
70. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al.: Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med* 2019; 380(3): 242–51.
71. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E: Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(8): 729–37.

72. Kroll H, Yates J, Santoso S: Immunization against a low-frequency human platelet alloantigen in fetal alloimmune thrombocytopenia is not a single event: characterization by the combined use of reference DNA and novel allele-specific cell lines expressing recombinant antigens. *Transfusion* 2005; 45(3): 353–8.
73. Baker JM, Shehata N, Bussel J, et al.: Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *J Perinatol* 2019.

3	Granulozytenkonzentrate	65
3.1	Herstellung	65
	3.1.1 Qualitätskriterien	65
3.2	Wirksame Bestandteile	65
3.3	Physiologische Funktion	66
3.4	Lagerung und Haltbarkeit	66
3.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	66
	3.5.1 Indikationen	66
	3.5.2 Spezielle Indikationen	68
	3.5.3 Dosierung	68
	3.5.4 Art der Anwendung	69
	3.5.5 Refraktärzustand	70
3.6	Unerwünschte Wirkungen	70
3.7	Dokumentation	70
3.8	Literatur	70

3 Granulozytenkonzentrate

3.1 Herstellung

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

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

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

Hinsichtlich der produktbezogenen nationalen und europäischen Gesetze und Richtlinien wird auf das Kapitel 0.4 und hinsichtlich der Auswahl der Granulozytenspender auch auf das Kapitel 1.5.3 sowie die Richtlinie Hämotherapie [12] verwiesen.

3.1.1 Qualitätskriterien

Bei der Spendervorbehandlung mit G-CSF und/oder Kortikosteroiden sind die Vorgaben gemäß § 9 TFG zu beachten. Die Vorbehandlung von Spendern mit G-CSF und/oder Kortikosteroiden sollte nur im Rahmen von gegenüber der zuständigen Behörde gemeldeten Mobilisierungsprogrammen erfolgen, um im Falle des Auftretens von Spätnebenwirkungen alle vorbehandelten Spender rasch einer klärenden Nachuntersuchung zuführen zu können.

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

3.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile sind morphologisch und funktionell intakte neutrophile Granulozyten. Die im GK vorhandenen mononukleären Leukozyten tragen möglicherweise zur antiinfektiösen Wirksamkeit der GK bei [6, 13]. Thrombozyten, die oft in großer Zahl im GK enthalten sind, können eine beim Patienten gleichzeitig vorliegende Thrombozytopenie

mildern. Die vorhandenen Restmengen an Plasma, Antikoagulanzen, Sedimentationsbeschleuniger ([siehe Abschnitt 3.1](#)) und Erythrozyten sind ohne klinische Bedeutung.

3.3 Physiologische Funktion

Neutrophile Granulozyten sind wesentliche Träger der unspezifischen zellulären Abwehr. Ihre Hauptfunktion besteht in der Phagozytose und Elimination von Mikroorganismen. Durch die Vorbehandlung der Spender mit Wachstumsfaktoren für Granulozyten wird die antimikrobielle Aktivität der Granulozyten wesentlich verbessert [14]. Unmittelbar nach Übertragung sammelt sich ein Teil der Granulozyten vorübergehend zunächst in der Lungenstrombahn an, sodass die transfundierten Granulozyten erst mit 1- bis 2-stündiger Verspätung im peripheren Blut in vollem Umfang auftreten, wobei die Wiederfindungsrate dort bei 30 bis 50% liegt [15]. Ein weiteres vorübergehendes Pooling tritt in Milz und Leber auf. Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei Granulozyten verbrauchenden Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit liegt physiologischer Weise bei 5 bis 9 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt. Granulozyten, die durch die Vorbehandlung der Spender mit G-CSF gewonnen wurden, besitzen eine längere Halbwertszeit [16]. Die transfundierten Granulozyten verlassen im Entzündungsgebiet die Blutgefäße und wandern entlang eines chemotaktischen Gradienten zum Infektionsherd, wo sie in den Körper eingedrungene Mikroorganismen phagozytieren und abtöten [17].

3.4 Lagerung und Haltbarkeit

Aufgrund der autolytischen Tendenz von Granulozyten ex vivo sollten GK möglichst rasch nach Herstellung transfundiert werden. Jedoch können GK in Ruhe bei Raumtemperatur maximal 24 Stunden ohne signifikanten Funktionsverlust gelagert werden [18, 19].

3.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

3.5.1 Indikationen

Über einen günstigen therapeutischen Effekt von Granulozytentransfusionen wurde in frühen Fallserien/Phase-II-Studien berichtet [20, 21].

Eine 1996 erschienene Metaanalyse von sieben klinischen Studien mit Kontrollgruppe bei Erwachsenen und vier bei Neugeborenen zur therapeutischen Wirksamkeit von GK bei bakterieller Sepsis kam ebenfalls zu einem signifikant ($p < 0,05$) günstigen Effekt, wenn adäquate Dosen von Granulozyten (s. u.) transfundiert wurden [22]. Eine spätere Metaanalyse von acht randomisierten, kontrollierten Studien, unter Einschluss von 310 Patienten mit Neutropenie und therapeutischer GK-Gabe, bestätigte hinsichtlich der Mortalität unter Berücksichtigung von sechs der acht Studien den günstigen Effekt (RR 0,64), jedoch wiesen die Studien eine signifikante statistische Heterogenität auf [23]. Umfasste die Auswertung nur die vier Studien, in denen mehr als 1×10^{10} Granulozyten transfundiert wurden, so ergab sich ein signifikanter Vorteil (RR 0,37). Hinsichtlich der Infektionsbeherrschung fand sich bei Auswertung von vier Studien ein relatives Risiko von 0,94 bei statistischer Heterogenität.

Eine deutsche, multizentrische Phase III Studie verglich die antiinfektiöse Standardtherapie mit oder ohne GK-Gaben in 79 septischen Episoden bei 74 jugendlichen und erwachsenen Patienten [24]. Trotz methodischer Einschränkungen konnte kein Benefit der GK-Gaben belegt werden.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

In der ebenfalls prospektiv randomisierten RING-Studie (*Resolving Infection in Neutropenia with Granulocytes*) [25] bestand zwischen der antiinfektiösen Therapie mit GK-Gabe (56 Patienten) oder ohne GK-Gabe (58 Patienten) kein Unterschied im primären Endpunkt (Überleben und mikrobielles Ansprechen nach 42 Tagen). Die Granulozytenzieldosis betrug in dieser Studie mindestens 4×10^{10} Granulozyten, welche bei mehr als einem Viertel der Patienten nicht erreicht wurde, teilweise sogar sehr deutlich unterschritten wurde. Die mittlere Granulozytendosis betrug $5,5 \times 10^{10}$. In einer Post-Hoc Analyse wurden die Patientengruppen verglichen, welche eine hohe Granulozytendosis ($\geq 0,6 \times 10^9/\text{kg}$) oder eine niedrige Granulozytendosis ($< 0,6 \times 10^9/\text{kg}$) erhielten. In der Gruppe, welche die hohe Granulozytendosis erhielt, war die Erfolgsrate deutlich besser (59% vs. 15%) [25].

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die GK insbesondere eine „*Bridging Function*“ bei schweren neutropenischen Infektionen im Intervall bis zur hämatopoetischen Rekonstitution (z. B. nach allogener Stammzelltransplantation; nach Hochdosistherapie; bis Ansprechen auf Immunsuppression bei aplastischer Anämie) haben können [26–29] und eine Korrelation zwischen Ansprechen und Überleben nach GK-Transfusionen und der hämatopoetischen Rekonstitution besteht [26, 29].

Eine neuere Metaanalyse zum therapeutischen Effekt von GK-Gaben bei septischen Patienten mit Neutropenie oder Granulozytenfunktionsstörung [30] stellt ein „*Update*“ der oben genannten, früheren Version dar [23]. Von nunmehr insgesamt 59 gefundenen Studien wurden zehn randomisierte, bereits abgeschlossene und als relevant betrachtete Studien im Zeitraum von 1995 bis 2015 mit insgesamt 587 Patienten ausgewertet (inklusive der oben erwähnten deutschen Studie). Neugeborene wurden ausgeschlossen und alle inkludierten Studien enthielten keine Patienten mit Granulozytenfunktionsstörungen. Danach ergab sich bei niedriger Evidenz-Qualität ebenfalls kein Therapievorteil für die Gabe von GK hinsichtlich der Gesamt-Frühmortalität, auch unabhängig von der Quantität der transfundierten Granulozyten ($< 1 \times 10^{10}/\text{Tag}$ vs. $\geq 1 \times 10^{10}/\text{Tag}$) und betont unter Berücksichtigung der nach dem Jahr 2000 publizierten Studien. Es wird gefolgert, dass ein heutiges, effektives Infektionsmanagement auch ohne GK-Gaben auskommen mag und, falls es doch einen positiven Effekt von Granulozytengaben gibt, hierfür zum Nachweis eine ungleich höhere Patientenzahl und Homogenität der Indikationen und Verfahren erforderlich sind. Allerdings war lediglich in zwei der Studien in dieser Cochrane-Analyse zur Granulozytenmobilisierung auch G-CSF eingesetzt worden und in mehreren der Studien dieses Cochrane-Reviews, welcher Publikationen eines Zeitraums von 40 Jahren einbezog, wurden inzwischen überholte Apherese-Techniken eingesetzt. Entsprechend waren die Granulozytendosis bzw. das Inkrement, soweit überhaupt berichtet, niedrig.

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

Wirkungen und unerwünschte Wirkungen von GK-Gaben sollten sorgfältig dokumentiert und im Rahmen von weiteren Studienprojekten ausgewertet werden. Eine ausreichende Dosis sollte angestrebt werden (bei Erwachsenen $\geq 4 \times 10^{10}$ Granulozyten pro Tag bzw. $\geq 0,6 \times 10^9/\text{kg KG}$ und Tag).

Auch bei septischen Neugeborenen mit Neutropenie ist die Evidenzlage für GK nicht eindeutig. In vier Studien mit insgesamt 79 Patienten zeigte eine Metaanalyse keine signifikante Mortalitätsreduktion zugunsten der GK-Transfusion im Vergleich zu Placebo, keiner GK-Gabe oder Immunglobulin-Infusion [31].

Auch für die prophylaktische Transfusion von Granulozyten bei neutropenen Patienten wurde in einer frühen, randomisierten Studie ein positiver Effekt (signifikante Reduktion der Fiebertage und des Antibiotikaverbrauchs) beschrieben [32], bestätigt durch eine Metaanalyse von acht randomisierten Studien zur prophylaktischen GK-Transfusion in den frühen Jahren 1970 bis 1995, mit signifikanter Reduktion von Infektionen, Gesamtmortalität und Mortalität durch Infektionen [33]. Aber auch hier wird dies in einer neueren Metaanalyse mit 653 Patienten in elf randomisierten Studien kritischer gesehen, da zwar das Risiko einer Bakteriämie oder Fungämie mit niedriger Evidenz reduziert werden konnte, sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Infektionsmortalität ergab [34].

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 Transfusion von Granulozyten darstellen, sofern diese Infektionen aufgrund der Erregerspezies und der zu erwartenden Neutropenedauer lebensbedrohlich für den Patienten werden können. Gleiches gilt für Patienten mit Neutropenie < 500/ μ l und einem hohen Risiko für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Bakterien- oder Pilzinfektion.	2 B
--	------------

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

3.5.2 Spezielle Indikationen

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 [35–37].	2 C
--	------------

3.5.3 Dosierung:

Physiologische Untersuchungen zur Granulozytenkinetik, tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Studien legen eine minimale Zahl von $> 6 \times 10^8$ Granulozyten/kg KG nahe, die mindestens mit einem GK zur antiinfektiösen Therapie übertragen werden sollen [38]. Metaanalysen von klinischen Studien sprachen für einen Bedarf von $> 4 \times 10^{10}$ Granulozyten bei Erwachsenen und $> 0,5 \times 10^9$ Granulozyten/kg KG bei Neugeborenen [7, 22, 25, 30, 31]. Bei einer Entscheidung für die Gabe von GK sollte durch entsprechende Spenderauswahl, Spendervorbehandlung mit G-CSF und eine optimale Apherasetechnik eine ausreichende Granulozytendosierung angestrebt werden [39, 40].

Die Transfusionshäufigkeit ist individuell verschieden und orientiert sich am klinischen Zustand des Patienten sowie an der Wirksamkeit und Verträglichkeit der transfundierten Granulozyten. Die berichteten Transfusionshäufigkeiten reichen von täglicher Gabe bei akuten schwerwiegenden Infektionen bis zu zweimaliger wöchentlicher Gabe [17, 20, 30, 31, 34].

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

Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei Granulozyten verbrauchenden Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit im Blut liegt physiologischer Weise bei 5 bis 9 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt [15].

Bei ungenügendem Transfusionserfolg (Inkrement $< 500 \times 10^6/l$), insbesondere bei prophylaktischen Transfusionen, sollte eine Alloimmunisierung des Empfängers gegen HLA- und granulozytenspezifische Antigene ausgeschlossen werden [36, 41, 42]. Andererseits hatte der alleinige Nachweis eines Granulozytenantikörpers weder in der RING-Studie [43], noch in einer retrospektiven Analyse bei Patienten mit aplastischer Anämie [26] einen nennenswerten Effekt auf den klinischen Verlauf unter Granulozytentransfusion.

3.5.4 Art der Anwendung

Aufgrund der vorhandenen hohen Zahl an kontaminierenden Erythrozyten sollten Granulozytenpräparate ABO- und RhD-kompatibel transfundiert werden. Eine Kreuzprobe ist erforderlich. Falls aus Versorgungsgründen eine ABO-major oder RhD-inkompatible Transfusion unvermeidlich ist, können mittels HES-Sedimentation erythrozytendepletierte GK zur Anwendung kommen [44]. Obwohl in der Vergangenheit vereinzelt pulmonale Transfusionsreaktionen im Zusammenhang mit dem Nachweis von Leukozytenantikörpern beschrieben wurden, und deshalb eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe empfohlen wurde [45], wird diese heute nicht mehr generell als erforderlich angesehen - allenfalls bei Auftreten schwerwiegender Reaktionen [25, 30].

Ältere Publikationen postulierten einen Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Gabe von Amphotericin B und Granulozytentransfusionen mit dem Auftreten pulmonaler Transfusionsreaktionen. Auch wenn dieser Zusammenhang später, vor allem bei Applikation von liposomalem Amphotericin, infrage gestellt wurde, wird in der Regel ein zeitlicher Abstand von 4 bis 6 Stunden zwischen Amphotericin B-Gabe und GK-Transfusion eingehalten [46–48].

Da eine tödlich verlaufende Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) in Zusammenhang mit der Transfusion von Granulozyten beschrieben wurde [49], sind GK vor Transfusion mit 30 Gy zu bestrahlen.

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

Auch CMV-Übertragungen wurden im Zusammenhang mit Granulozytentransfusionen beschrieben [50], weshalb bei therapeutischer Anwendung empfohlen wird, CMV-negativen Patienten GK von CMV-negativ getesteten Spendern zu verabreichen [51].

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

Da sich Granulozyten nach Transfusion zunächst in der Lungenstrombahn ansammeln, so dass die transfundierten Granulozyten erst mit 1- bis 2-stündiger Verzögerung im peripheren Blut auftreten (Wiederfindungsrate bei 30 bis 50%) [15], wird eine langsame Transfusion (z. B. 1×10^{10} /Stunde) empfohlen [52], auch wenn über komplikationslose GK-Gaben innerhalb von 35 bis 60 min berichtet wurde [20].

3.5.5 Refraktärzustand

Unter Refraktärzustand versteht man das wiederholte Ausbleiben eines adäquaten posttransfusionellen Granulozytenanstiegs. Die Ursachen eines Refraktärzustandes können immunologischer und nicht-immunologischer Art sein. Ein nicht-immunologischer Refraktärzustand kann bedingt sein durch hohes Fieber, Sepsis, Splenomegalie, Antibiotikatherapie und andere Ursachen. Mit einem immunologischen Refraktärzustand muss besonders bei polytransfundierte Patienten und multiparen Frauen gerechnet werden. Ursächlich kann eine Alloimmunisierung gegen HLA-Klasse-1-Antigene oder andere granulozytäre Antigene sein. Die Häufigkeit der Alloimmunisierung gegen leukozytäre Antigene schwankt nach wiederholter GK-Gabe zwischen 20 bis 30% bei iatrogenen Granulozytopenien und bis zu 80% bei Patienten mit aplastischer Anämie und septischer Granulomatose [3, 21, 41]. Entsprechend sind bei einem immunologischen Refraktärzustand HLA- und/oder Granulozytenantigen-kompatible Granulozyten zu transfundieren.

3.6 Unerwünschte Wirkungen

GK von Spendern mit G-CSF-Vorbehandlung werden gut vertragen [3, 25, 30]. Fieber, Schüttelfrost und Hautreaktionen werden am häufigsten beobachtet [30]. Die früher im Zusammenhang mit einer Granulozytentransfusion berichtete Auslösung einer schwerwiegenden, insbesondere pulmonalen Transfusionsreaktion [45] ist heute ein extrem seltenes Ereignis geworden und ließ sich in den randomisierten Studien nicht den GK-Gaben anlasten [30, 34]. Weitere prinzipiell mögliche unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit einer Bluttransfusion sind in Kapitel 10 aufgeführt.

3.7 Dokumentation

Für GK (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG. Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [12].

3.8 Literatur

1. Bensinger WI, Price TH, Dale DC, et al.: The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 1993; 81(7): 1883–8.
2. Caspar CB, Seger R, Burger J, et al.: Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1993; 81(11): 2866–71.
3. Bux J, Cassens U, Dielschneider T, et al.: Tolerance of granulocyte donors towards granulocyte colony-stimulating factor stimulation and of patients towards granulocyte transfusions: results of a multicentre study. *Vox Sang* 2003; 85(4): 322–5.
4. Kessler K, Goudeva L, Heuft H-G: Lenograstim with or without dexamethasone for neutrophil mobilization in healthy donors: short-term kinetics of white blood cells and effects of granulocyte apheresis. *J Clin Apher* 2011; 26(6): 338–46.
5. Brockmann F, Kramer M, Bornhäuser M, Ehninger G, Hölig K: Efficacy and Side Effects of Granulocyte Collection in Healthy Donors. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(4): 258–64.
6. Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR: Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2000; 40(4): 414–9.
7. Matthes G, Moog R, Radtke H, Wiesneth M, Zingsem J: Durchführung präparativer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten: Empfehlungen zur präparativen Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Transfus Med Hemother* 2007; 34(5): 367–74.
8. European Medicines Agency: Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/press->

- release/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients_en.pdf (last accessed on 15 August 2019).
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Arzneimitteln zur Infusion: Neue Maßnahmen zur Verstärkung der bestehenden Beschränkungen aufgrund eines erhöhten Risikos von Nierenfunktionsstörungen und tödlichen Verläufen bei kritisch kranken oder septischen Patienten.
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).
 10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Risikobewertungsverfahren: Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen.
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes-neu2017.html (last accessed on 5 August 2019).
 11. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) zum Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES) als Sedimentationsbeschleuniger bei der Granulozytapherese. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(4): 303–6.
 12. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
 13. Jendiroba DB, Freireich EJ: Granulocyte transfusions: from neutrophil replacement to immunoreconstitution. *Blood Rev* 2000; 14(4): 219–27.
 14. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M: Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 1991; 163(3): 579–83.
 15. McCullough J, Clay M, Press C, Kline W: Granulocyte survival and localization in vivo. In: McCullough J (ed.): *Granulocyte Serology: a clinical and laboratory guide*: ASCP Press, Chicago 1988; 113–124.
 16. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A: Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992; 80(8): 2012–20.
 17. Adkins D, Goodgold H, Hendershott L, Johnston M, Cravens D, Spitzer G: Indium-labeled white blood cells apheresed from donors receiving G-CSF localize to sites of inflammation when infused into allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(8): 809–12.
 18. Hübel K, Rodger E, Gaviria JM, Price TH, Dale DC, Liles WC: Effective storage of granulocytes collected by centrifugation leukapheresis from donors stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2005; 45(12): 1876–89.
 19. Schmitt A, Reinhardt P, Schmitt M, et al.: Functional state of steroid- versus G-CSF-mobilized granulocytes: considerations about the storage of granulocyte concentrates for neutropenic patients. *Infus Ther Transfus Med (Infusion Therapy and Transfusion Medicine)* 2002; 29: 57–64.
 20. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, et al.: Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone - stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* 1999; 106(3): 689–96.
 21. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al.: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95(11): 3302–9.

22. Vamvakas EC, Pineda AA: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apher* 1996; 11(1): 1–9.
23. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al.: Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD005339.
24. Seidel MG, Peters C, Wacker A, et al.: Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(10): 679–84.
25. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al.: Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015; 126(18): 2153–61.
26. Quillen K, Wong E, Scheinberg P, et al.: Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 2009; 94(12): 1661–8.
27. Yenicesu I, Sucak G, Dilsiz G, Akı SZ, Yeğin ZA: Hematopoietic stem cell transplantation in a very high risk group of patients with the support of granulocyte transfusion. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011; 27(3): 146–51.
28. O'Donghaile D, Childs RW, Leitman SF: Blood consult: granulocyte transfusions to treat invasive aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia awaiting mismatched hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2012; 119(6): 1353–5.
29. Wang H, Wu Y, Fu R, et al.: Granulocyte transfusion combined with granulocyte colony stimulating factor in severe infection patients with severe aplastic anemia: a single center experience from China. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88148.
30. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E: Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*; 4:CD005339, 2016.
31. Pammi M, Brocklehurst P: Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*; 10:CD003956 2011.
32. Adkins D, Goodnough LT, Moellering J, et al.: Reduction in antibiotic utilization and in febrile days by transfusion of G-CSF mobilized prophylactic granulocyte components: a randomized study. *Blood* 1999; 94(Suppl. 1): 590a.
33. Vamvakas EC, Pineda AA: Determinants of the efficacy of prophylactic granulocyte transfusions: a meta-analysis. *J Clin Apher* 1997; 12(2): 74–81.
34. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al.: Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD005341; 2015.
35. Yomtovian R, Abramson J, Quie P, McCullough J: Granulocyte transfusion therapy in chronic granulomatous disease. Report of a patient and review of the literature. *Transfusion* 1981; 21(6): 739–43.
36. Heim KF, Fleisher TA, Stroncek DF, et al.: The relationship between alloimmunization and posttransfusion granulocyte survival: experience in a chronic granulomatous disease cohort. *Transfusion* 2011; 51(6): 1154–62.
37. Shigemura T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, et al.: Successful cord blood transplantation after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis. *Transfusion* 2014; 54(3): 516–21.
38. Appelbaum FR, Bowles CA, Makuch RW, Deisseroth AB: Granulocyte transfusion therapy of experimental *Pseudomonas* septicemia: study of cell dose and collection technique. *Blood* 1978; 52(2): 323–31.
39. West KA, Gea-Banacloche J, Stroncek D, Kadri SS: Granulocyte transfusions in the management of invasive fungal infections. *Br J Haematol* 2017; 177(3): 357–74.
40. Cancelas JA: Granulocyte transfusion: questions remain. *Blood* 2015; 126(18): 2082–3.

41. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, et al.: Alloimmunization after granulocyte transfusion. *Transfusion* 1996; 36(11-12): 1009–15.
42. Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S, et al.: Effect of leukocyte compatibility on neutrophil increment after transfusion of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions and on clinical outcomes after stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95(11): 3605–12.
43. Price TH, McCullough J, Strauss RG, et al.: WBC alloimmunization: effects on the laboratory and clinical endpoints of therapeutic granulocyte transfusions. *Transfusion* 2018; 58(5): 1280–8.
44. Bryant BJ, Yau YY, Byrne PJ, Stroncek DF, Leitman SF: Gravity sedimentation of granulocytapheresis concentrates with hydroxyethyl starch efficiently removes red blood cells and retains neutrophils. *Transfusion* 2010; 50(6): 1203–9.
45. Sachs UJ, Bux J: TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. *Transfusion* 2003; 43(12): 1683–6.
46. Dana BW, Durie BG, White RF, Huestis DW: Concomitant administration of granulocyte transfusions and amphotericin B in neutropenic patients: absence of significant pulmonary toxicity. *Blood* 1981; 57(1): 90–4.
47. Sulis ML, van de Ven C, Henderson T, Anderson L, Cairo MS: Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B +/- FMLP induces significantly less in vitro neutrophil aggregation with granulocyte-colony-stimulating factor/dexamethasone-mobilized allogeneic donor neutrophils. *Blood* 2002; 99(1): 384–6.
48. Dutcher JP, Kendall J, Norris D, Schiffer C, Aisner J, Wiernik PH: Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse reactions? *Am J Hematol* 1989; 31(2): 102–8.
49. Ford JM, Cullen MH, Lucey JJ, Tobias JS, Lister TA: Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. *Lancet* 1976; 2(7996): 1167–9.
50. Winston DJ, Ho WG, et al.: Cytomegalovirus infections associated with leucocyte transfusions. *Ann Intern Med* 1980; 93(5): 671–5.
51. Nichols WG, Price T, Boeckh M: Donor serostatus and CMV infection and disease among recipients of prophylactic granulocyte transfusions. *Blood* 2003; 101(12): 5091–2.
52. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Durchführung präparativer zellulärer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten: II. Empfehlungen zur präparativen Leuko- und Thrombozytapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1998; 25: 376–82.

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

4 Therapeutisches Plasma

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

Sowohl als Therapeutisches Einzelspenderplasma

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

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

4.1 Herstellung und Präparate

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

PR-Plasmen werden aus leukozytenreduzierten Einzelspenderplasmen hergestellt.

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

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

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

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

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

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

4.2 Qualitätskriterien

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

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

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

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

4.3 Lagerung, Haltbarkeit und Transport*

(vgl. Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [7])

Die Lagerung von Plasmapräparaten muss mit Ausnahme vom LHP (Lagertemperatur bei +2 °C bis +25 °C) in geeigneten Tiefkühleinrichtungen bzw. Kühleinrichtungen mit laufender Messung und Registrierung der Temperatur und Alarmeinrichtung bei unter -30 °C

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

(Abweichungen von +3 °C sind zulässig) oder gemäß Angaben des Herstellers auf dem Etikett erfolgen.

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

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

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

4.4.1 Allgemeine Grundsätze

Prinzipiell ist eine Therapie mit Plasma indiziert, wenn

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

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

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

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

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Voraussetzungen für eine effiziente Therapie mit Therapeutischem Plasma sind:

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

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

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

4.4.2 Art der Anwendung

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

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

- ◆ bei Früh- und Neugeborenen, Kindern.

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

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

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

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

4.4.3 Dosierung:

Die erforderliche Dosis wird wie folgt berechnet:

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

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

Beispiel: Patient mit Quickwert von 40%; Zielwert: 60% (Differenz: 20%); Körpergewicht: 75 kg; Dosis Plasma = 75 kg x 20 ml Plasma/kg = 1.500 ml, entsprechend 6 Einheiten Therapeutisches Einzelspenderplasma zu 250 ml oder 8 Einheiten SD-Plasma zu 200 ml (Dosis aufgerundet).

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

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

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

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

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

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

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

4.4.4 Indikationen

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

4.4.4.1 Verlust- und Verdünnungskoagulopathie bei schwerem akutem Blutverlust

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

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

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

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

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

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

4.4.4.2 Lebererkrankungen

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

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

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

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

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

4.4.4.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ein täglicher Plasmaaustausch mit 40 bis 60 ml Therapeutisches Plasma/kg Körpergewicht soll bei Patienten mit akuter thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) durchgeführt werden bis die Thrombozytenzahl > 100.000/ μ l liegt.	1 A
Bei Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) aufgrund schweren angeborenen Mangels an ADAMTS13 kann Therapeutisches Plasma in einer Dosis von 5 bis 10 ml/kg Körpergewicht zur Verhütung von TTP-Rezidiven alle 2 bis 3 Wochen transfundiert werden.	2 C+

4.4.4.5 Hereditärer Faktor V-Mangel und Faktor XI-Mangel

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

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

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

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

Therapeutisches Plasma soll in einer Dosis von 15 bis 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FV-Mangel (FV-Restaktivität < 5%) perioperativ, im Rahmen invasiver Eingriffe oder im Falle schwerer Blutungen transfundiert werden mit dem Ziel, hämostatische Plasmaspiegel von 15 bis 20% aufrechtzuerhalten.	1 C+
Therapeutisches Plasma soll in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FXI-Mangel (FXI-Restaktivität < 5%) perioperativ, im Fall schwerer Blutungen transfundiert werden mit dem Ziel, hämostatische Plasmaspiegel von 20% aufrechtzuerhalten, wenn kein FXI-Konzentrat zur Verfügung steht und lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z. B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika (Tranexamsäure) nicht ausreichen.	1 C+
Therapeutisches Plasma soll in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit leichtem angeborenem FXI-Mangel und schwerer Blutungsneigung perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe transfundiert werden, wenn lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z. B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika (Tranexamsäure) zur Blutstillung nicht ausreichen und ein FXI-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.	1 C+

4.4.4.6 Spezielle Indikationen bei pädiatrischen Patienten

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

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

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

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

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

4.4.4.7 Weitere mögliche Indikationen für Therapeutisches Plasma

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

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

4.4.4.8 Fehlende Indikationen für Therapeutisches Plasma

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

Tab. 4.4.4.8: Fehlende Indikationen für Therapeutisches Plasma

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

4.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Bei Plasmaunverträglichkeit und nachgewiesenem IgA-Mangel ist Therapeutisches Plasma kontraindiziert. Bei dem nicht seltenen hereditären IgA-Mangel (Prävalenz 1:650) können Anti-IgA-Antikörper vorliegen, die mit anaphylaktischen Reaktionen nach Applikation IgA-haltiger Blutprodukte in Verbindung gebracht wurden. Der Zusammenhang ist jedoch umstritten [85].

4.6 Unerwünschte Wirkungen

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

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

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

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

4.7 Dokumentation

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

4.8 Literatur

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

8. Schlenke P, Hervig T, Isola H, et al.: Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. *Transfusion* 2008; 48(4): 697–705.
9. Cinqualbre J, Kientz D, Remy E, Huang N, Corash L, Cazenave JP: Comparative effectiveness of plasma prepared with amotosalen-UVA pathogen inactivation and conventional plasma for support of liver transplantation. *Transfusion* 2015; 55(7): 1710–20.
10. Bux J, Dickhörner D, Scheel E: Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. *Transfusion* 2013; 53(12): 3203–9.
11. Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al.: French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost* 2018; 16(3): 481–9.
12. Heger A, Janisch S, Pock K, Römisch J: Comparative biochemical studies of fresh frozen plasma and pooled solvent/detergent-treated plasma (octaplasLG®) with focus on protein S and its impact in different thrombin generation assay set-ups. *Vox Sang* 2016; 111(3): 266–73.
13. Yarranton H, Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ: Comparison of von Willebrand factor antigen, von Willebrand factor-cleaving protease and protein S in blood components used for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2004; 14(1): 39–44.
14. Marietta M, Franchini M, Bindi ML, Picardi F, Ruggeri M, Silvestro G de: Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. *Blood Transfus* 2016; 14(4): 277–86.
15. Kujovich JL: Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21(3): 563–87.
16. Chowdhury P, Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125(1): 69–73.
17. Baron BW, Mittendorf R, Baron JM: Presurgical plasma exchange for severe factor V deficiency. *J Clin Apher* 2001; 16(1): 29–30.
18. Nováková IR, van Ginneken CA, Verbruggen HW, Haanen C: Factor XI kinetics after plasma exchange in severe factor XI deficiency. *Haemostasis* 1986; 16(1): 51–6.
19. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B: Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999; 81(1): 8–13.
20. Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2006; 90(4): 245–54.
21. Favier R, Aoki N, Moerloose P de: Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *Br J Haematol* 2001; 114(1): 4–10.
22. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, et al.: Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD007614.
23. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al.: Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 379(4): 315–26.
24. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al.: Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(6): e258–e271.
25. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al.: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11): 1234–43.

26. Steiner T, Poli S, Griebe M, et al.: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 566–73.
27. Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, et al.: Resuscitation of Endotheliopathy and Bleeding in Thoracic Aortic Dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg* 2018; 127(4): 920–7.
28. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD: Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993; 34(4): 481–5; discussion 485–7.
29. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81(2): 360–5.
30. Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96(6): 770–3.
31. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 839–45.
32. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80(2): 336–42.
33. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23(1): 98.
35. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3 Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF Registernummer 001-020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf (last accessed on 15 August 2019).
36. Hardy J-F, Moerlose P de, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89(3): 123–7.
37. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al.: 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32(1): 88–120.
38. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al.: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41(3): 553–8.
39. Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147–56.
40. Verbeek TA, Stine JG, Saner FH, Bezinover D: Hypercoagulability in End-stage Liver Disease: Review of Epidemiology, Etiology, and Management. *Transplant Direct* 2018; 4(11): e403.
41. Kovacs M: International normalised ratio and liver impairment. *Lancet* 2002; 359(9318): 1695.
42. Robert A, Chazouillères O: Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24(6): 1392–4.
43. Matsushita T, Saito H: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9): 2066–7.
44. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al.: EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66(5): 1047–81.
45. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB: Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg* 1982; 143(1): 55–60.

46. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29(6): 1617–23.
47. Martin RCG, Jarnagin WR, Fong Y, Biernacki P, Blumgart LH, DeMatteo RP: The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? *J Am Coll Surg* 2003; 196(3): 402–9.
48. Schiff J, Misra M, Rendon G, Rothschild J, Schwaitzberg S: Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2005; 19(9): 1278–81.
49. McVay PA, Toy PT: Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31(2): 164–71.
50. Fisher NC, Mutimer DJ: Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy—a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999; 25(5): 481–5.
51. Thachil J: Disseminated Intravascular Coagulation: A Practical Approach. *Anesthesiology* 2016; 125(1): 230–6.
52. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
53. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al.: Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4): 761–7.
54. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145(1): 24–33.
55. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 1096–101.
56. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15.
57. Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Schaller M: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost* 2018; 16(4): 618–29.
58. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 323–35.
59. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al.: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017; 106(1): 3–15.
60. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(6): 393–7.
61. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al.: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3): 171–354.
62. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al.: Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 335–46.
63. Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2005; 3(8): 1663–75.
64. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F: Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104(5): 1243–52.

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

82. Alexander JW, Ogle CK, Stinnett JD, White M, MacMillan BG, Edwards BK: Fresh-frozen plasma vs. plasma protein derivative as adjunctive therapy for patients with massive burns. *J Trauma* 1979; 19(7): 502–11.
83. Bocanegra MC, Bazan AA, Velarde NZ, Carpio MT: Clinical evaluation of the administration of large volumes of plasma in the treatment of severely burned children. *Surgery* 1978; 83(5): 558–64.
84. Boughton BJ, Simpson A, Baar S, Ala F, Casson J, Gower J: The concentration of plasma fibronectin in burns patients treated with fresh frozen plasma or plasma protein fraction. *Resuscitation* 1984; 12(1): 41–5.
85. Gilstad CW: Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003; 10(6): 419–23.

5	Humanalbumin (HA)	95
5.1	Herstellung	95
5.1.1	Qualitätskriterien	95
5.2	Wirksame Bestandteile	95
5.3	Physiologische Eigenschaften und Funktion	95
5.4	Lagerung, Verwendbarkeit, Packungsgrößen	96
5.5	Indikationen	97
5.5.1	Therapie der Hypovolämie	97
5.5.1.1	Volumenersatz in der perioperativen Phase	97
5.5.1.2	Volumenersatz bei nichtseptischen, kritisch kranken Patienten	97
5.5.1.3	Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten	98
5.5.1.4	Volumenersatz beim Verbrennungs-Patienten	98
5.5.1.5	Volumenersatz beim Trauma-Patienten	99
5.5.1.6	Volumenersatz bei Schwangeren	100
5.5.1.7	Volumenersatz in der Herzchirurgie	100
5.5.1.8	Volumenersatz bei blutungsgefährdeten Patienten bzw. Patienten mit manifester Blutung aufgrund von Gerinnungsstörungen	100
5.5.1.9	Volumenersatz bei leberchirurgischen Eingriffen (z. B. Lebertransplantation)	101
5.5.1.10	Volumenersatz bei Neugeborenen und älteren Kindern	101
5.5.1.11	Volumenersatz bei therapeutischer Plasmapherese	101
5.5.2	Therapie der Hypalbuminämie	102
5.5.2.1	Pathophysiologie	102
5.5.2.2	Therapie der Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten	102
5.5.2.3	Therapie der Hypalbuminämie bei Unterernährung, Malnutrition bzw. Enteropathien/Malabsorptions-Syndrom	103
5.5.2.4	Therapie der Hypalbuminämie bei Leberzirrhose	103
5.5.2.4.1	Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)	103
5.5.2.4.2	Hepato-renales Syndrom (HRS)	104
5.5.2.4.3	Post-Parazentese	105
5.5.2.5	Therapie der Hypalbuminämie beim nephrotischen Syndrom	106
5.5.2.6	Therapie der Hypalbuminämie bei Frühgeborenen	106
5.5.3	Sonstige Anwendungsgebiete für Albumin	106
5.5.3.1	Albumin beim ovariellen Hyperstimulationssyndrom	106

5.5.3.2	Albumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Medikamenten	107
5.5.3.3	Albumin als Radikalfänger bzw. zur Bindung toxischer Substanzen	107
5.5.3.4	Albumin zur Blutverdünnung bei Neugeborenen mit Polyzythämie	107
5.6	Unerwünschte Wirkungen	107
5.7	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	108
5.8	Dokumentation	108
5.9	Literatur	108

5 Humanalbumin (HA)

5.1 Herstellung

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

5.1.1 Qualitätskriterien

HA-Lösungen sind sterile Präparationen humaner Plasmaproteine, die entsprechend der Monografie „Albuminlösung vom Menschen“ nach dem Europäischen Arzneibuch einen Mindestanteil von 95% Albumin enthalten müssen. Die verfügbaren Präparationen weisen neben Albumin eine Natriumkonzentration zwischen 87 und 160 mmol/l und eine Kaliumkonzentration unter 2 mmol/l auf. Als Stabilisatoren werden Natriumcaprylat und Acetyltryptophan eingesetzt. Alle zur Verfügung stehenden Albumine enthalten weniger als 200 µg/l Aluminium.

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

5.2 Wirksame Bestandteile

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

5.3 Physiologische Eigenschaften und Funktion

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

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

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

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

Die physiologische Funktion von Albumin beinhaltet:

- Volumenwirkung (kolloidonkotischer Effekt)
- Transportfunktion.

Volumenwirkung (kolloidonkotischer Druck [KOD])

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

Transportfunktion

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

5.4 Lagerung, Verwendbarkeit, Packungsgrößen*

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

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

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

5.5 Indikationen

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

- Hypovolämie
- Hypalbuminämie
- Sonstige Anwendungsgebiete.

5.5.1 Therapie der Hypovolämie

Im Folgenden werden mögliche Einsatzgebiete von HA zum Volumenersatz unter den jeweiligen besonderen Rahmenbedingungen vorgestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Albumin 5%ig einen Volumeneffekt von 70% hat. Albumin 25%ig ist dagegen hyperonkotisch und sollte nicht ohne eine begleitende Flüssigkeitstherapie zum Volumenersatz gegeben werden.

5.5.1.1 Volumenersatz in der perioperativen Phase

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

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

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
--	------------

5.5.1.2 Volumenersatz bei nichtseptischen, kritisch kranken Patienten

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

Das Consensus Statement der ESICM Task Force von 2012 [33] und zwei Metaanalyse der *Cochrane Collaboration* [34, 41] zeigen in Bezug auf Mortalität keinen Vorteil für die Therapie mit HA im Vergleich zu der Gabe von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen. Die S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfiehlt grundsätzlich zunächst einen Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen [24]. Wenn dieses Vorgehen allerdings nicht zum Ziel führt, wird in dieser – gegenwärtig in Überarbeitung befindlichen – Leitlinie mit vergleichsweise geringem Empfehlungsgrad auch die Indikation für den Einsatz von HA gesehen: „Wenn nach Einschätzung des Arztes eine akute Hypovolämie allein mit

Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, kann darüber hinaus (...) Humanalbumin zum Einsatz kommen.“

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
---	------------

5.5.1.3 Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten

Der Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten soll gemäß S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen zunächst mit kristalloiden Lösungen erfolgen [24]. Gleichwohl empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2010 [42] Albumin zum Volumenersatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock als Expertenempfehlung. Auch die S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie empfiehlt den Einsatz von Gelatine und HA, wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, gleichwohl mit sehr niedrigem Empfehlungsgrad [24]. Die *Guideline der Surviving Sepsis Campaign 2017* bewertet die Gabe von HA bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und fortgesetztem Infusionsbedarf zur Erhaltung eines ausreichenden Mitteldrucks mit einer sehr schwachen Empfehlung der Stärke 2 C [43]. Aktuelle Metaanalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Delaney et al. zeigen einen Vorteil für die hämodynamische Stabilisierung septischer Patienten mit Albumin (OR 0,82; Konfidenzintervall 0,67 bis 1,0; p = 0,047) [26]. Zwei prospektiv randomisierte Studien zeigten für die mit HA behandelten Patienten keinen Vorteil in Hinsicht auf eine reduzierte Sterblichkeit gegenüber kristalloiden Lösungen [44, 45]. Zu einer ähnlichen Einschätzung kommen Patel und Koautoren in einer Metaanalyse zum Einsatz von HA bei erwachsenen Patienten mit Sepsis [46]. Obgleich die Sicherheit gemäß der Analyse gegeben ist, konnte ein Beleg für die Wirksamkeit in der zusammenfassenden Analyse der 16 eingeschlossenen Studien an über 4.000 Patienten in Hinblick auf einen Überlebensvorteil nicht geführt werden.

Humanalbumin kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden, wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend zu therapieren ist.	2 B
---	------------

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

5.5.1.4 Volumenersatz beim Verbrennungs-Patienten

Systematische Review-Arbeiten aus der Cochrane Datenbank und randomisierte klinische Studien belegen keinen Effekt der Gabe von Albumin oder anderer kolloidaler Lösungen zum Volumenausgleich auf die Mortalität bei der Akutbehandlung von Schwerbrandverletzten im

Vergleich zur Infusion von kristalloiden Lösungen [19, 20, 22, 34, 48]. Die aktuellen Leitlinien der *European Burn Association* sprechen sich für einen Verzicht auf die Therapie mit Kolloiden innerhalb der ersten Stunden der Behandlung aus [49].

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

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

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

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
---	------------

5.5.1.5 Volumenersatz beim Trauma-Patienten

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

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

Dies wird unterstützt durch die tendenziell höhere Sterblichkeit der in die SAFE-Studie eingeschlossenen Trauma-Patienten (13,6% vs. 10,0%, $p = 0,06$), die mit Albumin zur hämodynamischen Stabilisierung behandelt wurden. In dieser Studie wurde das in Deutschland nicht übliche hyponotische HA (4%) eingesetzt. Auch die systematischen Reviews [36, 57, 58] und [59] weisen konsistent keinen Überlebensvorteil für Albumin-behandelte Patienten nach, wobei in den systematischen Reviews bzw. Metaanalysen von Groeneveld [30], Heier [60], Vincent [22] und Wilkes [61] in der Gruppenallokation nicht strikt zwischen Trauma- und chirurgischen Patienten unterschieden wurde, so dass ein letztendlicher Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

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

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

1 B

5.5.1.6 Volumenersatz bei Schwangeren

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

5.5.1.7 Volumenersatz in der Herzchirurgie

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

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

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

2 B

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

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

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

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

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

5.5.1.10 Volumenersatz bei Neugeborenen und älteren Kindern

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

Bei Neugeborenen mit Hypotension sind die Effekte von HA gegenüber synthetischen kolloidalen oder kristalloiden Lösungen widersprüchlich [80–82]. Bei dehydrierten Neugeborenen mit Enteritis zeigt die Gabe von HA keinen Vorteil gegenüber 0,9%iger Kochsalzlösung [83].

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

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

In Analogie zur Volumentherapie bei Erwachsenen, sieht die S2k-Leitlinie „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter“ im Verlauf der Verbrennungsbehandlung eine Indikation für die zusätzliche Applikation von HA [87] vor. Demzufolge kann nach 24 Stunden bei stabiler Hämodynamik auch mit kolloidalen Lösungen (HA) substituiert werden. Bei exzessivem und deutlich vom Parkland-Schema nach oben abweichendem Bedarf an Vollelektrolytlösung kann dies auch früher erwogen werden. Neuere Studien zeigen diesbezüglich Vorteile der frühzeitigen Albumintherapie in der Schockphase [55].

5.5.1.11 Volumenersatz bei therapeutischer Plasmapherese

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

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

2 C

5.5.2 Therapie der Hypalbuminämie

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

5.5.2.1 Pathophysiologie

Der Ausgleich einer Hypalbuminämie gilt als wesentliche Indikation insbesondere zur Gabe von hochkonzentrierten Albuminpräparationen. Die Albuminkonzentration des menschlichen Plasmas liegt bei 33 bis 52 g/l und entspricht etwa 60% der gesamten Plasmaproteine (60 bis 80 g/l). Ca. 30 bis 40% des austauschbaren Albuminpools ist im Plasmakompartiment lokalisiert (ca. 120 g bei ca. 3 l Plasmavolumen) [91]. Die interstitielle Konzentration ist wesentlich geringer (ca. 14 g/l; 160 g bei 10 bis 12 l interstitiellem Volumen). Die Leber produziert normalerweise ca. 0,2 g/kg KG/d Albumin, dies entspricht etwa 15 g pro Tag bei einer 70 kg schweren Person. Der primäre Faktor zur Kontrolle der Produktion von Albumin scheint der KOD im Bereich des extravaskulären Raumes der Leber zu sein. Bei Sepsis, Infektion, Trauma bzw. Stress nimmt der Albuminspiegel ab (ca. 10 bis 15 g/l innerhalb von 3 bis 7 Tagen). Die Albuminsynthese fällt auch unter diesen Bedingungen ab. Aber bei einer Halbwertszeit von ca. 20 Tagen kann dies nicht den raschen Abfall der Serumalbuminkonzentration erklären. Redistribution und/oder Katabolismus scheinen die wesentlichste Ursache für die Abnahme der Albuminkonzentration zu sein. Insbesondere bei septischen Patienten spielt die Zunahme der endothelialen Permeabilität (Kapillarleck) eine entscheidende Rolle für die Ausbildung einer Hypalbuminämie [92].

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

5.5.2.2 Therapie der Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten

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

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

Eine andere Metaanalyse randomisierter, klinischer Studien mit Fokus auf Morbiditätsendpunkte kommt in Hinblick auf den Einsatz von HA bei Kindern und Erwachsenen zu einer hiervon abweichenden Einschätzung. Mit einer OR von 0,81 (95% CI: 0,41 bis 1,60) traten Komplikationen (kombinierter Endpunkt: eine oder mehrere Komplikationen bei einem Patienten) tendenziell seltener nach Applikation von HA auf [39]. Diese Tendenz, im Hinblick auf eine geringere Komplikationsrate auch bei Fokussierung auf randomisierte Studien an erwachsenen Patienten, bei denen Albumin im Kontext einer parenteralen Ernährung bzw. bei erniedrigtem Serumalbumin eingesetzt wurde, in einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit der gleichen Autorengruppe [22], könnte als schwacher Hinweis für eine im Einzelfall, und basierend auf einer zugrundeliegenden Pathologie, günstige Wirkung gewertet werden. Dieses Ergebnis muss aber angesichts der erheblichen Heterogenität der Daten bei insgesamt kleinen Gruppengrößen (15 bis 116 Patienten je Gruppe) und einer geringen Gesamtpatientenzahl für die jeweils analysierte Kohorte (199 Patienten erhielten Albumin, 188 Patienten befanden sich in den Kontrollgruppen), sowie eines quasi retrospektiven Ansatzes (Klassifikation der aufgetretenen Komplikationen) bei einer OR von 0,92 (95% CI: 0,77 bis 1,08) mit äußerster Vorsicht interpretiert werden und lässt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls die Schlussfolgerung einer generellen Empfehlung zum Einsatz von HA zur Vermeidung von Komplikationen zu.

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

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

1 B

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

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

5.5.2.4 Therapie der Hypalbuminämie bei Leberzirrhose

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

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

- Spontan bakterielle Peritonitis
- Hepato-renales Syndrom
- Post-Parazentese.

5.5.2.4.1 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) kann auch ohne Sepsis zu einer Beeinträchtigung der Zirkulation führen und in einem hepato-renalen Syndrom (HRS) Typ 1 mit hoher Letalität münden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie konnte zeigen, dass Patienten mit SBP und

einem gleichzeitig erhöhten Serum-Bilirubin und –Kreatinin seltener ein HRS Typ 1 entwickelten (10% vs. 30%), wenn sie zu ihrer Antibiotikatherapie zusätzlich HA erhielten. Die Dosis war 1,5 g/kg KG am Tag der Diagnosestellung und 1 g/kg KG am Tag 3 nach Diagnosestellung. Insbesondere Patienten mit einem Serum-Bilirubin > 4 mg/dl und einem Kreatinin > 1 mg/dl profitierten von der Infusion von HA [98]. Albumin scheint im Gegensatz zu HES die Zirkulation zu verbessern [99]. Eine Metaanalyse ergab, dass die Mortalität und die Häufigkeit des Nierenversagens durch Albumingabe signifikant gesenkt werden konnte. Unklar ist, ob dieser Effekt auch bei Patienten mit einem Serum-Bilirubin < 4 mg/dl und bei normwertigem Kreatinin nachzuweisen ist [100, 101].

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

5.5.2.4.2 Hepato-renales Syndrom (HRS)

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

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

Hinsichtlich der Dosierung empfehlen die S3-Leitlinien für Albumin eine Dosierung von 1 g/kg KG (max. 100 g) am Tag 1, gefolgt von 20 bis 40 g/Tag und für Terlipressin 2 bis 4 mg/Tag bis max. 8 bis 12 mg/Tag. Die europäischen Leitlinien geben keine Dosierungsempfehlung für Albumin und für Terlipressin 1 mg als Bolus alle 4 bis 6 Stunden bis max. 2 mg alle 4 Stunden. Die Therapie sollte mindestens 3 Tage durchgeführt werden, bei Patienten ohne Serum-Kreatininabfall bis zu 14 Tage [100, 107].

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

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

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

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

5.5.2.4.3 Post-Parazentese

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

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

Eine Metaanalyse unter Einschluss von 17 randomisierten Studien (N=1.225 Patienten), die Albumin mit synthetischen Kolloiden verglichen haben, konnte zeigen, dass die Gabe von HA das Mortalitätsrisiko nach großvolumiger Parazentese signifikant senkt [116].

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

Aufgrund der vorhandenen Studiendaten kann keine eindeutige Empfehlung gegeben werden. Die Leitlinien der *European Association for the Study of the Liver* empfehlen die Gabe von Albumin statt synthetischer Kolloide, sofern ein Volumenersatz mit kolloidalen Lösungen indiziert ist [100].

Daten aus einer großen italienischen multi-zentrischen randomisierten Studie lassen vermuten, dass die Langzeitanwendung von Albumin bei Patienten mit Aszites das Überleben verbessert. Bei 431 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zeigte sich eine signifikant reduzierte Mortalität bei den Patienten, die 18 Monate mit Albumin und Standardtherapie gegenüber denjenigen, die mit alleiniger Standardtherapie behandelt wurden [117]. Eine frühere Studie mit allerdings nur 13 Patienten konnte keinen Vorteil erkennen [118]. Eine Metaanalyse zeigte eine geringere Morbidität und Mortalität bei Patienten bei wiederholter großvolumiger Parazentese unter einer Albuminsubstitution gegenüber alternativen Behandlungen [116]. Die derzeit aktuellste Zusammenfassung im Zuge einer Cochrane-Analyse zeigte keinen Vor- oder Nachteil der Gabe oder Nichtgabe von synthetischen Volumenersatzmitteln („*experimental plasma expanders*“) im Vergleich zu Albumin im Hinblick auf primäre oder sekundäre Endpunkte. Das relative Risiko für Mortalität betrug 1,03 (95% Konfidenzintervall: 0,82 bis 1,30) mit einem sehr niedrigen „*certainty of evidence*“ gemäß GRADE an insgesamt 1.014 eingeschlossenen Patienten in 14 klinischen Studien [119].

Die S2k-Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ sieht in der Gabe von Albumin nach Parazentese die beste Vorbeugung einer zirkulatorischen Dysfunktion nach großvolumiger (> 5 l) Parazentese [107]. Ist das punktierte Aszitesvolumen kleiner als 5 Liter, wird jedoch keine Gabe von HA empfohlen. Die Leitlinien der *European Association for the Study of the*

Liver empfehlen ebenfalls die Gabe von Albumin als Plasmaersatz bei großvolumiger Parazentese [120].

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

1 B

Die regelmäßige Albumingabe bei Erstmanifestation eines Aszites bei Leberzirrhose ist nicht indiziert [107].

5.5.2.5 Therapie der Hypalbuminämie beim nephrotischen Syndrom

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

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

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

1 C+

5.5.2.6 Therapie der Hypalbuminämie bei Frühgeborenen

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

5.5.3 Sonstige Anwendungsgebiete für Albumin

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

5.5.3.1 Albumin beim ovariellen Hyperstimulationssyndrom

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

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

2 B

5.5.3.2 Albumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Medikamenten

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

5.5.3.3 Albumin als Radikalfänger bzw. zur Bindung toxischer Substanzen

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

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

5.5.3.4 Albumin zur Blutverdünnung bei Neugeborenen mit Polyzythämie

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

5.6 Unerwünschte Wirkungen

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

Eine Untersuchung zur Sicherheit von HA zeigte, dass bei weltweit über 112 Millionen applizierter Einheiten von HA – von 1998 bis 2000 wurden ca. 10^7 Einheiten von jeweils 40 g

Albumin verabreicht – die unmittelbar Albumin assoziierten Nebenwirkungen äußerst gering waren [127]. Die im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeten Nebenwirkungsraten lagen bei etwa 1,5 bis 1,7 auf 100.000 distribuerter Einheiten [128].

In einer Untersuchung an ca. 7.000 intensivpflichtigen Patienten wurde die Gabe von HA 4% mit der Gabe von Kristalloiden verglichen (SAFE Studie [57]). Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HA-Gruppe im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe.

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

5.7 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

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

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

- ◆ dekompensierte Herzinsuffizienz,
- ◆ Lungenödem,
- ◆ Verdünnungskoagulopathie.

5.8 Dokumentation

Für HA (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG. Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [130].

5.9 Literatur

1. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH: Chemical, clinical and immunologic studies on the products of human plasma fractionation: I. The characterization on the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 1944; 23(4): 417–32.
2. Jonge E de, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1261–7.
3. Margaron MP, Soni N: Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998; 53(8): 789–803.
4. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS: Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(3): 314–20.
5. Bramwell, F W, Hemmings W A, Morris I G: A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature* 1964; 203: 1352–4.
6. Kuo TT, Aveson VG: Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics. *MAbs* 2011; 3(5): 422–30.
7. Oganessian V, Damschroder MM, Cook KE, et al.: Structural insights into neonatal Fc receptor-based recycling mechanisms. *J Biol Chem* 2014; 289(11): 7812–24.
8. Andersen JT, Sandlie I: The versatile MHC class I-related FcRn protects IgG and albumin from degradation: implications for development of new diagnostics and therapeutics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24(4): 318–32.
9. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL: Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007; 122(2): 146–55.

10. Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS: Effect of dextran infusions on protein synthesis by hepatic microsomes. *Am J Physiol* 1970; 218(4): 1108–12.
11. Rossing N: Intra- and extravascular distribution of albumin and immunoglobulin in man. *Lymphology* 1978; 11(4): 138–42.
12. Standl T: Albumin. In: Boldt J, Adams HA (eds.): *Volumenersatztherapie*, 1st ed. Stuttgart: Thieme 2001; 39–61.
13. Parving HH, Rossing N: Simultaneous determination of the transcapillary escape rate of albumin and IgG in normal and long-term juvenile diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32(3): 239–44.
14. Parving HH, Ranek L, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(7): 643–8.
15. Ladegaard-Pedersen HJ: Plasma volume and plasma colloid osmotic pressure. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 23(2): 153–8.
16. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M: Effects of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy. *Pediatr Int* 2001; 43(1): 8–11.
17. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, De AK, Chatterjee S: Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure-a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2011; 57(3): 217–21.
18. Shahian M, Moslehi MA: Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia-a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010; 47(3): 241–4.
19. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S: Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3): CD001319.
20. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(6): CD000567.
21. Whatling PJ: Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4): CD000991.
22. Vincent J-L, Navickis RJ, Wilkes MM: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32(10): 2029–38.
23. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M: Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care* 2008; 12(2): R34.
24. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3 Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF Registernummer 001-020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf (last accessed on 15 August 2019).
25. Cochrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317 (7153): 235–40.
26. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39(2): 386–91.
27. Fan E, Stewart TE: Albumin in critical care: SAFE, but worth its salt? *Crit Care* 2004; 8(5): 297–9.
28. Ferguson ND, Stewart TE, Etchells EE: Human albumin administration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(3): 323–5.
29. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al.: Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units:

- analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333 (7577): 1044.
30. Groeneveld ABJ, Navickis RJ, Wilkes MM: Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 2011; 253(3): 470–83.
 31. Liberati A, Moja L, Moschetti I, Gensini GF, Gusinu R: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; 1(3): 243–5.
 32. Pulimood TB, Park GR: Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; 4(3): 151–5.
 33. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al.: Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38(3): 368–83.
 34. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11): CD001208.
 35. Saw MM, Chandler B, Ho KM: Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40(1): 17–32.
 36. Schrier RW: Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(4): 733–9.
 37. Subcommittee of the Victorian Drug Usage: Human albumin solutions: consensus statements for use in selected clinical situations. Subcommittee of the Victorian Drug Usage Advisory Committee. *Med J Aust* 1992; 157(5): 340–3.
 38. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, et al.: Safety of gelatin for volume resuscitation—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38(7): 1134–42.
 39. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237(3): 319–34.
 40. Webb AR: The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta-analytic findings. *Crit Care* 2000; 4 Suppl 2: S26–32.
 41. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al.: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD000567.
 42. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche Sepsis-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. Registernummer 079/001.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf (last accessed on 15 August 2019).
 43. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
 44. Annane D, Siami S, Jaber S, et al.: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310(17): 1809–17.
 45. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al.: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1412–21.
 46. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ: Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349: g4561.
 47. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (Federführung): S2k Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode.

- www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf (last accessed on 15 August 2019).
48. Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin administration – what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(10): 771–93.
 49. European Burns Association: European Practice Guidelines for Burn Care. <https://www.euroburn.org/wp-content/uploads/EBA-Guidelines-Version-4-2017-1.pdf> (last accessed on 15 August 2019).
 50. Navickis RJ, Greenhalgh DG, Wilkes MM: Albumin in Burn Shock Resuscitation: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. *J Burn Care Res* 2016; 37(3): e268-78.
 51. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois M-J: Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns* 2017; 43(1): 17–24.
 52. Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA: Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. *Ann Surg* 1983; 197(5): 520–31.
 53. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, et al.: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995; 39(1): 67-73; discussion 73-4.
 54. Jelenko C, Williams JB, Wheeler ML, et al.: Studies in shock and resuscitation, I: use of a hypertonic, albumin-containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation. *Crit Care Med* 1979; 7(4): 157–67.
 55. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (Federführung): S2k Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen. AWMF Registernummer 044-001. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/044-001l_S2k_Thermische_Verletzungen_Erwachsene_2018-12.pdf (last accessed on 15 August 2019).
 56. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Polytrauma/Schwerer Verletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
 57. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2247–56.
 58. Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al.: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94(6): 1493–502.
 59. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al.: Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37(5): 1147–53.
 60. Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Sørreide E, Sørli D, Håheim LL: Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(8): 920–31.
 61. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135(3): 149–64.
 62. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW: Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD002251.
 63. Mathru M, Rao TL, Kartha RK, Shanmugham M, Jacobs HK: Intravenous albumin administration for prevention of spinal hypotension during cesarean section. *Anesth Analg* 1980; 59(9): 655–8.

64. Banerjee A, Stocche RM, Angle P, Halpern SH: Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010; 57(1): 24–31.
65. Le Li, Zhang Y, Tan Y, Xu S: Colloid or crystalloid solution on maternal and neonatal hemodynamics for cesarean section: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(5): 932–41.
66. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Registernummer 001-016.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-016l_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf
(last accessed on 15 August 2019).
67. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A: Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51(2): 576–84.
68. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK: Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2): 152–6.
69. Himpe D: Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003; 54(3): 207–15.
70. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(4): 429–37.
71. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ: Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 527-33; discussion 534.
72. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM: Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(1): 223–30.
73. Winstedt D, Hanna J, Schött U: Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(2): 161–9.
74. Dzik WH, Arkin CF, Jenkins RL, Stump DC: Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1988; 71(4): 1090–5.
75. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al.: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64(9): 888–96.
76. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE: Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47(6): 978–84.
77. Groenland TH, Porte RJ, Metselaar HJ: Liver transplantation and risk of bleeding. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12(3): 287–93.
78. Hanart C, Khalife M, Villé A de, Otte F, Hert S de, van der Linden P: Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med* 2009; 37(2): 696–701.
79. Standl T, Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H: HES 130/0.4 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(6): 437–45.

80. Liet JM, Kuster A, Denizot S, Caillaux-Varin G, Gras-Leguen C, Rozé J-C: Effects of hydroxyethyl starch on cardiac output in hypotensive neonates: a comparison with isotonic saline and 5% albumin. *Acta Paediatr* 2006; 95(5): 555–60.
81. Lynch SK, Mullett MD, Graeber JE, Polak MJ: A comparison of albumin-bolus therapy versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates. *J Perinatol* 2008; 28(1): 29–33.
82. Oca MJ, Nelson M, Donn SM: Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003; 23(6): 473–6.
83. Han JJ, Yim HE, Lee JH, et al.: Albumin versus normal saline for dehydrated term infants with metabolic acidosis due to acute diarrhea. *J Perinatol* 2009; 29(6): 444–7.
84. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341: c4416.
85. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al.: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2483–95.
86. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW: Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3): CD004208.
87. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (Federführung): S2k Leitlinie zur Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung). AWMF Registernummer 006/128. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-128l_S2K_Thermische_Verletzungen_Kinder_2015-04-verlangert.pdf (last accessed on 15 August 2019).
88. Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF: Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984; 24(3): 256–9.
89. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G: Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; 7(3): 216–34.
90. McLeod BC: Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012; 52 Suppl 1: 38S-44S.
91. Guthrie RD, Hines C: Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(3): 255–63.
92. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al.: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1 (8432): 781–4.
93. Chien S, Sinclair DG, Dellenback J, et al.: Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules. *Am J Physiol* 1964; 207: 518–22.
94. Gupta D, Lis CG: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9:69.
95. D'Angio RG: Is there a role for albumin administration in nutrition support? *Ann Pharmacother* 1994; 28(4): 478–82.
96. Mobarhan S: The role of albumin in nutritional support. *J Am Coll Nutr* 1988; 7(6): 445–52.
97. Yuan X-Y, Zhang C-H, He Y-L, et al.: Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2008; 196(5): 751–5.
98. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al.: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341(6): 403–9.
99. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al.: A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42(3): 627–34.

100. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(3): 397–417.
101. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(2): 123-30.e1.
102. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23(1): 164–76.
103. Martín-Llahí M, Pépin M-N, Guevara M, et al.: Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1352–9.
104. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al.: Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53(3): 830–5.
105. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al.: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1360–8.
106. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK: Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(5): 880–5.
107. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Federführung): S2k Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose. AWMF Registernummer 021-17.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017l_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf (last accessed on 15 August 2019).
108. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al.: Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47(4): 499–505.
109. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK: An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(7): 1689–97.
110. Solà R, Vila MC, Andreu M, et al.: Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994; 20(2): 282–8.
111. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Jimenéz W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J: Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113(2): 579–86.
112. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al.: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111(4): 1002–10.
113. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, et al.: Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985; 1(8429): 611–2.
114. Titó L, Ginès P, Arroyo V, et al.: Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98(1): 146–51.
115. Moreau R, Valla D-C, Durand-Zaleski I, et al.: Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. *Liver Int* 2006; 26(1): 46–54.
116. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55(4): 1172–81.

117. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al.: Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10138): 2417–29.
118. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al.: Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1010–6.
119. Simonetti RG, Perricone G, Nikolova D, Bjelakovic G, Gluud C: Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD004039.
120. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406–60.
121. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (Federführung): S2e Leitlinie Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie. AWMF Registernummer 066-001. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-001l_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2017-04-verlaengert.pdf (last accessed on 15 August 2019).
122. Dykes PW: A study of the effects of albumin infusions in patients with cirrhosis of the liver. *Q J Med* 1961; 30: 297–327.
123. Youssef MA, Mourad S: Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8): CD001302.
124. Jee BC, Suh CS, Kim YB, et al.: Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(1): 47–54.
125. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC: Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 188-96, 196.e1-3.
126. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JMC, Evans TW: Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 755–9.
127. Vincent J-L, Wilkes MM, Navickis RJ: Safety of human albumin--serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003; 91(5): 625–30.
128. Che Y, Wilson FJ, Bertolini J, Schiff P, Maher DW: Impact of manufacturing improvements on clinical safety of albumin: Australian pharmacovigilance data for 1988-2005. *Crit Care Resusc* 2006; 8(4): 334–8.
129. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L: The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008; 34(12): 2157–68.
130. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.

6	Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung.....	118
6.1	Herstellung	118
6.1.1	Plasmatische Konzentrate mit Faktor VIII (FVIII) und/oder von-Willebrand-Faktor (vWF)	118
6.1.2	Plasmatische Faktor IX-Konzentrate	118
6.1.3	Rekombinante Faktoren-Konzentrate	118
6.1.4	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat	118
6.1.5	Bispezifischer monoklonaler Antikörper	118
6.1.6	Qualitätskriterien	119
6.2	Wirksame Bestandteile	119
6.2.1	Faktor VIII-Konzentrate	119
6.2.2	Faktor VIII-/von-Willebrand-Faktor-Konzentrate	119
6.2.3	Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate	119
6.2.4	Faktor IX-Konzentrate	119
6.2.5	Porcines Faktor VIII-Konzentrat	119
6.2.6	Rekombinanter Faktor VIIa	119
6.2.7	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat	119
6.2.8	Bispezifischer monoklonaler Antikörper	119
6.2.9	Weitere Bestandteile	119
6.3	Physiologische Funktion und Defektkrankheiten	120
6.3.1	Faktor VIII	120
6.3.2	Von-Willebrand-Faktor (vWF)	121
6.3.3	Faktor IX	123
6.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	123
6.4.1	Lagerung und Haltbarkeit	123
6.4.2	Packungsgrößen	124
6.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	124
6.5.1	Allgemeines	124
6.5.2	Indikationen zur Therapie mit Faktorenkonzentrat und Emicizumab	125
6.5.3	Dosierung, Art der Anwendung von Faktorenkonzentraten und Emicizumab	126
6.5.3.1	Faktorenkonzentrate	126
6.5.3.2	Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten im Kindesalter bei Hämophilie A, Hämophilie B oder von-Willebrand-Erkrankung	127

6.5.3.3	Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten im Erwachsenenalter bei Hämophilie A, Hämophilie B oder von-Willebrand-Erkrankung	129
6.5.3.4	Behandlung der erworbenen von-Willebrand-Erkrankung	130
6.5.3.5	Indikationen und Dosisempfehlungen für Faktorenkonzentrate für die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bei Hämophilie A	131
6.5.3.5.1	Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)	131
6.5.3.5.2	Blutungsvorbeugende Therapie (Prophylaxe) bei Hämophilie A mit Hemmkörpern (Kinder und Erwachsene)	132
6.5.3.5.3	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz (Kinder und Erwachsene)	132
6.5.3.6	Behandlung der erworbenen Hämophilie A	133
6.5.3.6.1	Allgemeine Empfehlungen	133
6.5.3.6.2	Behandlung der akuten Blutung	134
6.5.3.6.3	Immunsuppressive Therapie zur Erzeugung einer Immuntoleranz	134
6.5.3.7	Emicizumab	134
6.5.4	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	135
6.6	Unerwünschte Wirkungen	135
6.7	Dokumentation	135
6.8	Literatur	136

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

6.1 Herstellung

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

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

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

6.1.2 Plasmatische Faktor IX-Konzentrate

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

6.1.3 Rekombinante Faktoren-Konzentrate

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

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

6.1.4 Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat

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

6.1.5 Bispezifischer monoklonaler Antikörper

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

6.1.6 Qualitätskriterien

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

6.2 Wirksame Bestandteile

6.2.1 Faktor VIII-Konzentrate

FVIII-Konzentrate enthalten hoch gereinigten Gerinnungsfaktor VIII in hoher Konzentration (Faktor VIII:C, d. h. FVIII-Aktivität gemessen im FVIII-Einphasen- oder FVIII-Chromogenen Testsystem entsprechend Beschreibung in Fachinformation) [4, 11].

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

Diese Konzentrate enthalten FVIII sowie hämostyptisch wirksamen vWF, insbesondere dessen hochmolekularer Multimere [5, 17, 18].

6.2.3 Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate

Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate enthalten vWF in hoher Konzentration und nahezu keinen Gerinnungsfaktor VII [19, 20].

6.2.4 Faktor IX-Konzentrate

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

6.2.5 Porcines Faktor VIII-Konzentrat

Dieses Konzentrat enthält rekombinant hergestellten porcinen Gerinnungsfaktor VIII in hoher Konzentration [21].

6.2.6 Rekombinanter Faktor VIIa

Dieses Konzentrat enthält rekombinant hergestellten aktivierten Gerinnungsfaktor VII ([siehe Kapitel 7](#)) [12, 22].

6.2.7 Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat

Dieses Konzentrat enthält die standardisierte Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (Factor-Eight-Inhibitor-Bypassing-Activity), die aus den aktivierten und nicht aktivierten Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes besteht [12, 13].

6.2.8 Bispezifischer monoklonaler Antikörper

Dieses Arzneimittel enthält einen humanisierten bispezifischen monoklonalen Antikörper, der ähnlich dem Gerinnungsfaktor VIII, den aktivierten Gerinnungsfaktor X generiert [15].

6.2.9 Weitere Bestandteile

Aus Plasma gewonnene Faktorenkonzentrate können je nach Produkt weitere Plasmaproteine in unterschiedlicher Konzentration enthalten: hauptsächlich das als Stabilisator zugesetzte Albumin, in nur noch geringen Mengen Fibrinogen, Fibronectin, IgG- und IgA-Immunglobuline [4, 23]. Neuere Präparate verzichten auf Albuminzusatz. Die Funktion eines Stabilisators für den FVIII kann auch von dem vWF übernommen werden. Der Reinheitsgrad eines Faktorenkonzentrates wird als spezifische Aktivität in Internationalen Einheiten des wirksamen Faktors/mg Gesamtprotein angegeben. Die spezifische Aktivität liegt bei den heutigen Faktor VIII-Konzentraten zwischen 10 und 100 IE Faktor VIII/mg Protein, ohne Albumin als Stabilisator z. T. über 2.000 IE/mg. Die spezifische Aktivität der FIX-Konzentrate liegt über 200 IE/mg [7].

Rekombinante Faktorenkonzentrate der ersten Generation enthalten teilweise als Stabilisator humanes Albumin. Bei Präparaten neuerer Generationen werden Zuckermoleküle (z. B. Saccharose oder Trehalose/Mannitol) als Stabilisator verwendet.

Die Faktorenkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit enthalten Fusionsproteine von Gerinnungsfaktoren mit der IgG-Domäne oder mit Albumin oder Kopplung von Polyethylenglykol (PEG) [10, 11].

6.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

6.3.1 Faktor VIII

FVIII ist ein Akutphasenprotein, das vorwiegend in den Sinusoidalzellen der Leber und Endothelzellen der Blutgefäße anderer Organe, wie z. B. Lunge und Niere, gebildet wird [24]. Es ist der Kofaktor der Serinprotease FIXa, die im intrinsischen System der Gerinnung den FX zu FXa aktiviert. FVIII wird durch Thrombin aktiviert sowie durch aktiviertes Protein C und spontane Dissoziation inaktiviert. Die FVIII-Aktivität ist im Plasma von Patienten mit Hämophilie A vermindert, wobei die Blutungsgefährdung mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung korreliert. Der Vererbungsmodus der Hämophilie A ist X-chromosomal rezessiv. Die Häufigkeit wird mit 1:5.000 Knabengeburtungen angegeben.

Die **Hämophilie A** wird in **3 Schweregrade** eingeteilt:

- ◆ Die schwere Hämophilie A mit einer FVIII-Restaktivität von <1% zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Diese Patienten haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk bewirken eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung des Gelenkes (Hämophile Arthropathie) [25–27].
- ◆ Die mittelschwere Hämophilie A ist durch eine FVIII-Restaktivität von ≥ 1 bis $\leq 5\%$ definiert. Die Blutungsbereitschaft ist hierbei weniger ausgeprägt; bei Restaktivitäten $> 3\%$ treten Gelenkblutungen nur selten auf.
- ◆ Die milde Hämophilie A hat eine FVIII-Restaktivität von $> 5\%$. Die Blutungsneigung wird hierbei oft nur bei Verletzungen und bei operativen Eingriffen manifest.

Bei Entwicklung von Alloantikörpern gegen den therapeutisch verabreichten FVIII kann bei der Hämophilie A eine **Hemmkörperhämophilie** entstehen (Inzidenz in Studien mit zuvor unbehandelten Patienten [PUP] 10-50%) [28, 29]. Das Risiko einer Entwicklung von Hemmkörpern ist multifaktoriell. Hemmkörper entstehen überwiegend in den ersten 50 Expositionstagen. Neben patientenseitigen Risikofaktoren (Familienanamnese, FVIII-Genmutation) sind auch behandlungsassoziierte Faktoren (Art und Intensität der Behandlung) sowie Produktcharakteristika bedeutsam [30].

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

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

Die klinische Wirksamkeit der rekombinanten FVIII-Präparate unterscheidet sich nicht wesentlich von denen der Plasmakonzentrate. Die Pharmakokinetik zeigt bei einigen rekombinanten FVIII-Konzentraten eine bis zu 1,6-fach verlängerte Halbwertszeit [34, 35].

Derzeit befinden sich mehrere sogenannte Nicht-Gerinnungsfaktor-Therapien in klinischen Zulassungsstudien bzw. sind bereits zugelassen [36]. Hierbei wird nicht der fehlende FVIII substituiert, sondern eine Thrombingenerierung über andere Mechanismen (bispezifischer Antikörper, Anti-TFPI [*Tissue Factor Pathway Inhibitor*]-Antikörper, Antithrombin siRNA [*Small interfering RNA*]) erreicht. Diese Therapien sind ausschließlich für eine blutungsvorbeugende Therapie (Prophylaxe) geeignet, nicht zur Behandlung von Blutungen oder bei Operationen. Die Applikation findet subkutan statt. Der bereits zugelassene bispezifische Antikörper Emicizumab hat eine Halbwertszeit von 28 bis 34 Tagen [15].

6.3.2 Von-Willebrand-Faktor (vWF)

Der vWF ist ein hochmolekulares, adhäsives Glykoprotein mit einer multimeren Struktur (Molekulargewicht 500 bis 20.000 KD). Er wird in den Endothelzellen produziert und erfüllt mehrere Funktionen [5, 37, 38]:

- ◆ Bei der primären Hämostase verbindet der vWF die Thrombozyten mit dem Kollagen des Subendothels. Die Aktivität des von-Willebrand-Faktors kann daher als Kollagenbindungsaktivität gemessen werden.
- ◆ Er ist an der Plättchenaggregation beteiligt über Bindung an Glykoprotein Ib/IX. Diese Bindung kann in vitro durch das Antibiotikum Ristocetin herbeigeführt werden, was man sich in der Messung der vWF-Aktivität zunutze gemacht hat (Ristocetin-Kofaktor). Alternativ kann die vWF-Aktivität durch Bindung an ein rekombinant hergestelltes GP Ib-Molekül bestimmt werden.
- ◆ Der vWF bildet mit dem FVIII einen Komplex und verzögert so dessen Abbau im Plasma. In Abwesenheit des vWF ist die Halbwertszeit des FVIII im Plasma drastisch verkürzt.

Die biologische Halbwertszeit des von-Willebrand-Faktors beträgt 12 bis 18 Stunden. Der vWF ist ein Akutphase-Protein, das nach Endothelzellaktivierung aus den Weibel-Palade-Körpern freigesetzt werden kann. Dieses Prinzip macht man sich bei der Therapie mit dem Vasopressin-Analogen Desmopressin zu Nutze [5, 39–41].

Die **hereditäre vWE** wird in **drei Typen** eingeteilt ([siehe Tabelle 6.3.2](#)) [17, 42]:

- ◆ Bei **Typ 1** sind die Konzentrationen des von-Willebrand-Faktors und seine Aktivität gleichermaßen auf 10 bis 30% vermindert. Er ist die häufigste Form der vWE. Häufig wird bei dieser Konstellation eine Mutation im vWF-Gen gefunden [43].
- ◆ Bei **Typ 2** (Häufigkeit etwa 1:10.000) liegt eine Störung der Struktur und/oder Funktion des vWF vor. Die Plasmakonzentration kann normal oder vermindert sein. Die häufigste Typ 2 Variante ist der Typ 2A mit Fehlen oder Verminderung der hochmolekularen Multimere. Der Typ 2B ist durch vermehrte Bindung des vWF an den Glykoproteinkomplex Ib der Thrombozyten charakterisiert und kann daher mit einer Thrombozytopenie einhergehen. Der seltene Typ 2M beschreibt eine reduzierte GP Ib-Bindung bei normaler Multimerenverteilung. Beim ebenfalls seltenen Typ 2N ist die FVIII-Bindungsfähigkeit des vWF gestört, so dass in der Diagnostik eine milde Hämophilie A vorgetäuscht werden kann.

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

Die vWF-Konzentration ist inter- und intraindividuell stark variabel und hängt unter anderem von der Blutgruppe ab. Eine vWF-Konzentration von 30 bis 60% ist häufig mit den Blutgruppen 0 und A2 assoziiert und muss nicht auf einer Mutation im vWF-Gen beruhen. Die blutgruppenbedingte Verminderung der vWF-Konzentration ist in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 1% häufig und von der von-Willebrand-Erkrankung Typ 1 zu unterscheiden [43].

Bei einer **erworbenen vWE** kann der vorhandene vWF durch Medikamente (z. B. Valproat, Cefotaxim) reduziert sein [44, 45] oder durch Autoantikörper oder Bindung an andere Proteine, z. B. bei Paraproteinämie (Amyloidose, Plasmozytom), oder Zellen (Thrombozytämie, chronische Leukämie) gehemmt werden, oder durch erhöhte Scherkräfte im Blut fragmentiert werden. Häufige Ursachen hierfür sind die Aortenklappenstenose und ausgeprägte Arterienstenosen (Nierenarterien), mechanische Herzunterstützungssysteme (LVAD) sowie hohe Scherkräfte innerhalb extrakorporaler Kreisläufe, wie extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) [44, 45].

Tab. 6.3.2: Zusammenfassung der Klassifikation der von-Willebrand-Erkrankung (vWE) [17, 42]

Typ	Beschreibung	vWF: RCo (IE/dl)	vWF: Ag (IE/dl)	FVIII	vWF: RCo/vWF: Ag Ratio	Multimere
Typ 1	partielle quantitative vWF-Verminderung	< 30	< 30	vermindert oder normal	normal	normal HMWM
Typ 2A	verminderte vWF-abhängige Thrombozyten-adhäsion	< 30	< 30 bis 200	vermindert oder normal	meist vermindert	Verlust der HMWM
Typ 2B	gesteigerte vWF-Affinität für GP 1b, reduzierte Thrombozytenzahl	< 30	< 30 bis 200	vermindert oder normal	meist vermindert	Verlust der HMWM
Typ 2M	Verminderte VWF-abhängige Thrombozyten-adhäsion	< 30	< 30 bis 200	vermindert oder normal	meist deutlich vermindert	Normal HMWM

Typ	Beschreibung	vWF: RCo (IE/dl)	vWF: Ag (IE/dl)	FVIII	vWF: RCo/vWF: Ag Ratio	Multimere
Typ 2N	Reduzierte vWF-Bindung von FVIII	30 bis 200	30 bis 200	signifikant reduziert	normal	Normal HMWM
Typ 3	komplettes Fehlen des vWF	< 3	< 3	signifikant reduziert	Nicht anwendbar	Multimere nicht nachweisbar
Normal		50 bis 200	50 bis 200	normal	0,5 bis 1,0 *	Normal HMWM

* Die Erstellung laborinterner Referenzbereiche wird empfohlen

Abkürzungen:

HMWM = *High Molecular Weight Multimers*

FVIII = Faktor VIII

vWE = von-Willebrand-Erkrankung

vWF:Ag = von-Willebrand-Faktor: Antigen

vWF = von-Willebrand-Faktor

vWF:RCo = von-Willebrand-Faktor:Ristocetin-Aktivität

6.3.3 Faktor IX

Der FIX ist das Proenzym der Serinprotease FIXa, die in Gegenwart des Kofaktors VIIIa den FX aktiviert. FIX wird in der Leberzelle gebildet. Er gehört zum Prothrombinkomplex und benötigt somit zu seiner Synthese Vitamin K. Die FIX-Bildung wird von einem Gen auf dem X-Chromosom kodiert. Die Halbwertszeit des FIX beträgt 20 bis 24 Stunden. Die FIX-Aktivität ist bei der Hämophilie B vermindert. Die Blutungsgefährdung korreliert mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung. Die Einteilung in Schweregrade entspricht derjenigen der Hämophilie A. Die Häufigkeit der Hämophilie B beträgt 1:30.000 Knabengeburt. Die Inzidenz einer Hemmkörper-Hämophilie beträgt bei der Hämophilie B ca. 3 bis 5% [46, 47].

6.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

6.4.1 Lagerung und Haltbarkeit

Grundsätzlich müssen die Gerinnungsfaktorenkonzentrate und Emicizumab lichtgeschützt gelagert werden. Standardtemperatur für die Aufbewahrung der Arzneimittel ist die Kühlschranktemperatur zwischen +2 °C und +8 °C. Viele Gerinnungsfaktorenkonzentrate und Emicizumab können für einen begrenzten Zeitraum bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen aufbewahrt werden (siehe Fachinformation). Für einige Konzentrate wurde die Stabilität nach Auflösen über bis zu 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung jedoch sofort nach Herstellung verwendet werden. Auf die jeweiligen Gebrauchsinformationen/Fachinformationen wird verwiesen.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

6.4.2 Packungsgrößen

Übliche Packungsgrößen sind bei:

FVIII: 250-4.000 IE/Packung

FVIII/vWF: 250-1.000 IE/Packung. Die Wirkstärke wird bei einigen Produkten nach dem FVIII-Gehalt und bei einigen Produkten nach dem vWF-Gehalt angegeben.

vWF plasmatisch: 500-2.000 IE/Packung

vWF rekombinant: 650/1.300 IE/Packung

FVIII porcine rekombinant: 500 IE/Packung

FIX: 250-3.000 IE/Packung

Aktiviertes PPSB (APCC): 500/1.000 IE/Packung

rFVIIa: 1/2/5/8 mg/Packung

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

6.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

6.5.1 Allgemeines

Die betreffenden Arzneimittel werden zur Behandlung der Hämophilie A oder B oder der von-Willebrand-Erkrankung verwendet. Die folgenden Empfehlungen basieren auf nationalen und internationalen Leitlinien aus dem Vereinigten Königreich, Schweden, Österreich, Italien und der *World Federation of Haemophilia* [48–55].

Entscheidend für die Indikation und Dosierung sind:

◆ die **Ziele der Hämophilie-Therapie**, insbesondere:

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

◆ **weitere Kriterien, die die Hämophilie-Therapie beeinflussen**, wie:

1. das Patientenkollektiv

- Lebensalter (z. B. Kleinkinder und Säuglinge benötigen wegen des höheren Plasmavolumens, geringerer Recovery und kürzeren Halbwertszeit von FVIII/IX eine höhere Dosis/kg KG),
- Vorgeschichte,
- Schweregrad,
- Hemmkörperbildung,
- individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit,
- Nebenwirkungen der Therapie,

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

2. die klinische Situation

- Häufigkeit und Ort der Blutung,
- jeweiliger Zustand der Gelenke,
- Begleiterkrankungen (Leberleiden, insbesondere HCV und HBV; HIV),
- Behandlungsanlass,

3. die soziale Situation, der Patientenwille sowie die ärztliche Erfahrung.

Die nach Auflistung der einzelnen Indikationen und Kontraindikationen angegebenen Dosierungsempfehlungen für die Faktorenkonzentrate sind mittlere Dosierungen der Initialdosis, die sich im Einzelfall nach den genannten Zielen und Kriterien auszurichten haben. Angestrebt wird für die Dauerbehandlung ein Talspiegel von minimal 3 bis 5%, um das Auftreten von Gelenkarthropathien zu verhindern [25, 56, 57]. Bei schweren Blutungsereignissen oder großen operativen Eingriffen sind Talspiegel im Normbereich erforderlich.

Die Behandlung soll grundsätzlich in einem Hämophiliezentrum (sog. <i>Comprehensive Care Centre</i>) oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen [58–60].	1 C+
--	-------------

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat eine Richtlinie für die ambulante Behandlung von Hämophilie-Patienten im Krankenhaus nach § 116b SGB V erlassen, welche die anzubietenden diagnostischen und therapeutischen Prozeduren sowie die sächlichen und personellen Anforderungen an ein Hämophiliezentrum festlegt [61].

6.5.2 Indikationen zur Therapie mit Faktorenkonzentrat und Emicizumab

Behandlungsmodalitäten:

Eine Behandlung mit Faktorenkonzentraten soll bei spontanen oder traumatischen Blutungen jeglicher Lokalisation erfolgen (Bedarfsbehandlung) [55].	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 [62, 63].	1 C
Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung mit Faktorenkonzentraten 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 [54, 55, 64–70].	1 A
Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung soll auch bei mittelschwerer Hämophilie indiziert sein, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten [56, 57, 70–73].	1C+

- ◆ FVIII-Konzentrate werden gegeben bei Verminderung der FVIII-Aktivität bei Hämophilie A und erworbener Hämophilie A.
- ◆ Emicizumab wird gegeben zur Blutungsprophylaxe (Dauerbehandlung) bei Patienten mit Hämophilie A und bei schwerer Hämophilie ohne Hemmkörper gegen FVIII [74, 75].
- ◆ FVIII-/vWF-Konzentrate werden gegeben bei Mangel oder Defekt des vWF bei von-Willebrand-Erkrankung, FVIII-Mangel und erworbener Hemmkörper-Hämophilie, je nach Zulassung.
- ◆ Reine vWF-Konzentrate werden gegeben bei Mangel oder Defekt des vWF bei von-Willebrand-Erkrankung.
- ◆ FIX-Konzentrate werden gegeben bei FIX-Mangel bei Hämophilie B.
- ◆ Aktiviertes PPSB- und rekombinantes FVIIa-Präparat werden vorwiegend zur Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern gegen FVIII gegeben [12].
- ◆ Rekombinanter porciner FVIII wird gegeben bei erworbener Hämophilie A.
- ◆ Die Therapie bei Blutungen kann durch lokale Maßnahmen (z. B. mechanischen Druck, Applikation von Antifibrinolytika, Fibrinkleber) unterstützt werden.

6.5.3 Dosierung, Art der Anwendung von Faktorenkonzentraten und Emicizumab

Zur Behandlung der Hämophilie gibt es Faktorenkonzentrate mit verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften (u. a. unterschiedliche Wirkdauer) und Nicht-Faktor-Arzneimittel, von denen seit 2018 der bispezifische Antikörper Emicizumab zugelassen ist. Faktorenkonzentrate werden sowohl zur Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) als auch zur Therapie von Blutungsereignissen und zur Durchführung von Operationen eingesetzt. Dosierungen sind individualisiert und richten sich nach Alter, Indikation und pharmakokinetischem Profil ([siehe Abschnitt 6.5.3.1](#) bis [6.5.3.4](#)). Emicizumab ist zur Dauerbehandlung (Blutungsprophylaxe) von Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper zugelassen ([siehe Abschnitt 6.5.3.5](#)).

6.5.3.1 Faktorenkonzentrate

Die Dosierungsempfehlungen beruhen auf den Leitlinien des Vereinigten Königreiches Großbritannien und Nordirland [51, 53, 76, 77], von Österreich [54] und der *World Federation of Hemophilia* (WFH) [55] sowie den jeweils angegebenen Referenzen. Da es inzwischen Faktorenkonzentrate mit unterschiedlichen Halbwertszeiten gibt, ist immer auch die Fachinformation hinzuzuziehen.

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

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

Auf die spezifischen Aussagen zur *Incremental Recovery* in den Fachinformationen der Hersteller wird hingewiesen.

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

Während Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A fast ausschließlich FVIII-Konzentrate benötigen, können viele Patienten mit milder Hämophilie A oder vWE Typ 1, abgesehen von schwereren Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit Desmopressin (DDAVP) behandelt werden. Vor DDAVP-Gabe ist ein Test auf Ansprechbarkeit indiziert [5, 39–41].

Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden grundsätzlich im Bolus langsam i. v. injiziert.

Aufgrund der guten Stabilität heutiger Faktorenkonzentrate ist zum Erreichen eines gleichmäßigen Plasmaspiegels, insbesondere im stationären Bereich, eine kontinuierliche Infusion möglich. Dadurch kann eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit erreicht werden. In einigen Publikationen wird die Möglichkeit einer vermehrten Hemmkörperbildung gegen den zugeführten Faktor bei kontinuierlicher Infusion diskutiert [78].

Die Dosisempfehlungen geben die Spannbreite der üblichen Initialdosis an. Die weitere Dosierung wird durch die jeweilige klinische Situation bestimmt und mittels Faktorenbestimmung überwacht. Dabei ist das pharmakokinetische Profil des Faktorenkonzentrates zu berücksichtigen.

6.5.3.2 Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten im Kindesalter bei Hämophilie A, Hämophilie B oder von-Willebrand-Erkrankung

Dauerbehandlung zur Erreichung der unter Abschnitt 6.5.1 angegebenen Therapieziele:

- ◆ Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen [54, 55, 65, 66, 68, 70].
- ◆ Beginn möglichst vor erster Gelenkblutung oder bei häufigen anderen Blutungen (primäre Prophylaxe) in der Regel im Alter zwischen 6. bis 18. Lebensmonat [54, 70, 79].
- ◆ Talspiegel für FVIII resp. FIX sollte über 3 bis 5% liegen [25, 56, 57].
- ◆ Anpassung der Dosierung je nach Blutungsphänotyp, Alter, Gelenkstatus und individueller Pharmakokinetik.

Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen [54, 55, 65–67, 70].	1 A
Der Beginn der Blutungsprophylaxe sollte bei Kindern mit schwerer Hämophilie möglichst vor der ersten Gelenkblutung erfolgen [54, 70, 79].	1 C

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

Für Kinder mit einer schweren vWE (Typ 3) ist in der Regel analog der schweren Hämophilie in Abhängigkeit vom Blutungsphänotyp ebenfalls eine prophylaktische Therapie mit einem FVIII-/vWF- haltigen Konzentrat oder einem reinen vWF-Konzentrat indiziert [53, 80, 81].

Behandlung bei Bedarf im Kindesalter:

- ◆ Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation
- ◆ Dauer: bis zum Abklingen der blutungsbedingten Symptomatik

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

Indikation	Mittlere Initialdosis IE/kg KG
Muskelblutungen	30 bis 40
Gelenkblutungen	40 bis 60
Lebensbedrohliche Blutung	80 bis 100
Operationen	
• bei großen Wundflächen, z. B. Tonsillektomie	80 bis 100
• bei kleinen Wundflächen	50 bis 100

Die Behandlung der mittelschweren Hämophilie erfolgt in der Regel bei Bedarf (Dosierung wie bei schwerer Hämophilie). Die Dauerbehandlung bei mittelschwerer Hämophilie ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie bei schwerer Hämophilie. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und einer Faktor-Reaktivität von < 3% können besonders von einer Dauerbehandlung profitieren [56, 57, 71, 72].

Die meisten Kinder mit milder Hämophilie oder vWE Typ 1 können ab dem 5. Lebensjahr, abgesehen von schwereren Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem synthetischen Vasopressin-Analogon DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG oder als Nasenspray (Dosierung siehe Fachinformation) behandelt werden [5, 39–41]. Wegen der Gefahr der Hyponatriämie und zerebraler Krampfanfälle ist bei der Anwendung bei Kleinkindern (< 5 Jahren) Vorsicht geboten. Wenn möglich, sollte die Wirkung von DDAVP ausgetestet werden (bei Typ 2 kann DDAVP nicht wirksam sein, bei Typ 3 ist DDAVP nicht wirksam). Bei nicht ausreichendem Ansprechen oder Tachyphylaxie nach mehrfacher Gabe oder bei fehlender Austestung muss auch bei milden Formen im Blutungs- oder OP-Fall auf ein FVIII-/vWF-haltiges Konzentrat ausgewichen werden. Bei entsprechender Vorlaufzeit (12 bis 24 Stunden) kann auch ein reines vWF-Konzentrat verwendet werden.

Akute bedrohliche Blutungen bei vWE werden mit FVIII-/vWF-Konzentrat behandelt. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Situation.

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

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 (siehe Fachinformation) [53, 80].	1 C
---	------------

6.5.3.3 Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten im Erwachsenenalter bei Hämophilie A, Hämophilie B oder von-Willebrand-Erkrankung

Dauerbehandlung zur Erreichung der unter Abschnitt 6.5.1 angegebenen Therapieziele:

- ◆ Für Erwachsene mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen [54, 55, 65–67, 69, 70].
- ◆ Talspiegel für FVIII resp. FIX sollte über 3 bis 5% liegen [25, 56, 57].
- ◆ Anpassung der Dosierung je nach Blutungsphänotyp, Alter, Gelenkstatus und individueller Pharmakokinetik.

Für Erwachsene mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen [54, 55, 65–67, 69, 70].	1 A
--	------------

Die Behandlung der mittelschweren Hämophilie erfolgt in der Regel bei Bedarf (Dosierung wie bei schwerer Hämophilie). Die Dauerbehandlung bei mittelschwerer Hämophilie ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie bei schwerer Hämophilie. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und einer Faktor-Restaktivität von <3% können besonders von einer Dauerbehandlung profitieren [56, 57, 71, 72].

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-Analagon DDAVP (Desmopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG i. v. oder als Nasenspray, bei Bedarf auch subkutan (Dosierung siehe Fachinformation) behandelt werden [5, 39–41]. 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 (siehe Fachinformation) [53, 80].	1 C
---	------------

Zur Behandlung bei Bedarf werden die nachfolgenden Dosierungen empfohlen. Die Dosisempfehlungen beruhen im Wesentlichen auf den Leitlinien des Vereinigten Königreiches Großbritannien und Nordirland [51, 53, 76, 77], von Österreich [54] und der WFH [55].		1 C+
Indikation/Blutungstyp	Mittlere Initialdosis (IE/kg KG) *	
Muskelblutungen	20 bis 40	
Gelenkblutungen	40 bis 60	
lebensbedrohliche Blutung	50 bis 80	
Weichteilblutungen		
<ul style="list-style-type: none"> • bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z. B. Hirnblutungen, Zungenbiss, Carpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkel-, Waden-, Muskelblutungen) 	40 bis 60	
<ul style="list-style-type: none"> • kleinere Haut- und Muskelblutungen 	15 bis 30	
Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen		
<ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen 	30 bis 60	
<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis 	20 bis 40	
<ul style="list-style-type: none"> • Hämaturien 	20 bis 40	
Operationen		
<ul style="list-style-type: none"> • Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomie 	50 bis 80	
<ul style="list-style-type: none"> • Operationen mit kleinen Wundflächen (z. B. Zahnextraktionen, Herniotomie) 	25 bis 40	

* orientierende Spannbreite

6.5.3.4 Behandlung der erworbenen von-Willebrand-Erkrankung

Sofern die Grunderkrankung bekannt ist, sollte diese primär behandelt werden.

Bei Patienten mit extrakorporalen Kreisläufen sollten alle Stellen im System auf erhöhte Scherkräfte überprüft werden.

Die Therapie bei Blutungen kann durch Gabe von Antifibrinolytika unterstützt werden.

Bei Patienten mit normaler oder hochnormaler FVIII-Aktivität und reduzierter vWF-Aktivität könnten präferenziell reine vWF-haltige Konzentrate gegeben werden.

Bei Patienten mit Autoantikörpern könnte primär mit ivIgG (je 1g/kg KG an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und Immunsuppression behandelt werden [82–84].	2 C
Bei akuten Blutungen oder vor invasiven Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko sollte eine Faktor VIII-Aktivität und eine von-Willebrand-Faktor-Aktivität von mindestens 50% erreicht und bis zur primären Wundheilung gehalten werden [83–85].	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 [83–85].	1 C

6.5.3.5 Indikationen und Dosisempfehlungen für Faktorenkonzentrate für die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bei Hämophilie A

6.5.3.5.1 Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)

- ◆ **Low Responder** (< 5 Bethesda-Einheiten, BE), Möglichkeit des Überspielens mit Faktor VIII-Konzentrat:

Faktor VIII soll hoch dosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor VIII-Spiegel verabreicht werden [50, 86].	1 C+
Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe (siehe Abschnitt 7.1.4) angewendet werden [50, 81]. Bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie: 90 µg/kg KG [49, 87].	1 C+
Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) als Initialdosis bis 100 IE/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 IE/kg KG täglich (Tageshöchstdosis: 200 IE/kg KG) verabreicht werden [50, 86, 88, 89]. Cave: bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie siehe Abschnitt 6.5.4 .	1 A

- ◆ **High Responder** (> 5 BE):

1. Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe (siehe Abschnitt 7.1.4) angewendet werden [50, 81]. Bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie 90 µg/kg KG [49, 87].	1 C+
2. Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) als Initialdosis bis 100 IE/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 IE/kg KG täglich (Tageshöchstdosis: 200 IE/kg KG) verabreicht werden [50, 86, 88, 89]. Cave: bei gleichzeitiger Emicizumab-Therapie siehe Abschnitt 6.5.4 .	1 A
Bei Notfällen und Versagen der beiden vorgenannten Behandlungen, 1) und 2), und Hemmkörpertiter < 15 BE soll die Gabe von rekombinantem porcinen FVIII mit Initialdosis 200 IE/kg KG erwogen werden [90, 91] *.	1C+
Bei Notfällen und Versagen der beiden erstgenannten Behandlungen, 1) und 2), sollte eine Immunadsorptionsapherese erwogen werden [92].	1 C

* In 2019 besteht für die Behandlung der kongenitalen Hämophilie mit Hemmkörpern noch keine Zulassung; [vgl. Abschnitt 0.4](#)

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

Eine Prophylaxe zur Reduktion von Blutungen und zur Vermeidung bzw. Fortschreiten von Gelenkarthropathie wird bei Patienten mit Hämophilie und Vorliegen eines Hemmkörpers allgemein empfohlen [75, 93–96].

Prophylaxe mit Emicizumab bei Kindern (siehe Abschnitt 6.5.3.7)[49, 74, 75, 97]. Cave: gleichzeitige Gabe von APCC (siehe Abschnitt 6.5.4).	1 A
Prophylaxe mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) 85 IE/kg KG dreimal/Woche bis 50 IE/kg KG zweimal/Tag [32, 70, 94, 96, 98].	1 A
Prophylaxe mit rekombinantem Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder (siehe Abschnitt 7.1.4) oder 270 µg/kg KG einmal/Tag [32, 50, 70, 86, 95, 99]*.	1 C+

* rFVIIa hat allerdings keine Zulassung für eine Blutungsprophylaxe; [vgl. Abschnitt 0.4](#)

6.5.3.5.3 Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz (Kinder und Erwachsene)

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

Die Elimination des Hemmkörpers kann mit verschiedenen Protokollen erfolgen: einem Protokoll mit hoher Faktor-Konzentratdosis, das in den Varianten 100 bis 200 IE/kg KG ein bis zweimal/Tag angewendet wird und einem Protokoll mit niedriger Faktor-Konzentratdosis, das in den Varianten 50 bis 100 IE/kg KG dreimal/Woche angewendet wird. Beide Protokolle haben eine Erfolgswahrscheinlichkeit von etwa 70% [86, 98, 100, 101].

Der maximale Hemmkörpertiter ist ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg des ITT-Protokolls. Bei einem maximalen Hemmkörpertiter > 50 BE sinkt die Erfolgswahrscheinlichkeit signifikant. Hier könnte das Protokoll mit hoher Faktor-Konzentratdosis Vorteile aufweisen [102].

Zur Blutungsprophylaxe kann entweder Emicizumab oder eines der Bypasspräparate APCC (50 IE/kg KG) oder rFVIIa (90 µg/kg KG) gegeben werden [102]. rFVIIa hat keine Zulassung für eine Blutungsprophylaxe*.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

<p>Low Responder (< 5 BE): Auch ohne klinische Symptomatik könnte Faktor VIII-Konzentrat dreimal/Woche, Dosis: 50 bis 100 IE/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 [50, 86].</p>	<p>2 C</p>
<p>High Responder (> 5 BE): Protokoll mit hoher Faktor VIII-Konzentratdosis: Faktor VIII-Konzentrat-Dosis: 100 bis 200 IE/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 [50, 86, 98, 100].</p>	<p>1 C+</p>
<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 [50, 86, 98, 101].</p>	<p>1C+</p>
<p>Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt ein Abbruch in der Regel nach drei Jahren. In seltenen Fällen auch längere Therapiezeiten [103, 104].</p>	<p>2 C</p>

6.5.3.6 Behandlung der erworbenen Hämophilie A

6.5.3.6.1 Allgemeine Empfehlungen

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

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

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

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

6.5.3.6.2 Behandlung der akuten Blutung

Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG als Einzelgabe (siehe Abschnitt 7.1.4) angewendet werden [32, 33].	1 B
Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat als mittlere Initialdosis 50 bis 100 IE/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 IE/kg KG alle 6 bis 12 Stunden (Tageshöchstdosis: 200 IE/kg KG) verabreicht werden [32, 33].	1 B
Alternativ soll rekombinanter porciner Faktor VIII gegeben werden (Initialdosis 200 IE/kg KG, weitere Dosierung nach Laborparameter und klinischem Verlauf) [105, 106].*	1 B
Bei einem niedrigtitrigen Antikörper und/oder messbaren FVIII-Spiegeln könnte auch eine ausreichend hohe Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg KG) FVIII gegeben werden, um messbare FVIII-Spiegel zu erreichen und die Blutung zu stoppen [33, 106].	2 C
Eine hohe FVIII Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg 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 [32, 107, 108].	1 B

* Die Kreuzreaktivität der humanen Antikörper gegenüber porcinem rFVIII ist in der Regel bei Patienten mit erworbener Hämophilie A so gering, dass mit der Initialdosis von 200 IE/kg KG messbare FVIII-Spiegel und eine Kontrolle der Blutung erreicht wird. In der Zulassungsstudie wurde eine sofortige Kontrolle der Blutung bei 24 von 28 Patienten erreicht [105].

6.5.3.6.3 Immunsuppressive Therapie zur Erzeugung einer Immuntoleranz

Es handelt es sich bei der erworbenen Hämophilie A um eine Autoimmunerkrankung, die primär mit einer Immunsuppression behandelt wird [32, 109].

Eine immunsuppressive Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung beginnen.

Erstlinientherapie erfolgt mit Prednisolon oral, 1 bis 2 mg/kg KG als Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid oral, 1 bis 2 mg/kg KG/d oder als Pulstherapie 15 mg/kg KG alle 2 bis 3 Wochen. Cyclophosphamid sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden.

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

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

6.5.3.7 Emicizumab

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

Die Dosierung ist für alle Indikationsbereiche gleich, d. h. Kinder und Erwachsene mit und ohne Vorliegen eines Hemmkörpers gegen FVIII erhalten die gleiche Dosis. Zunächst findet über 4 Wochen eine Aufsättigung der Emicizumab-Plasmakonzentration mit 3 mg/kg KG

statt. Anschließend wird eine Erhaltungsdosis gegeben. Hierfür gibt es drei Optionen: 1,5 mg/kg KG pro Woche, 3 mg/kg KG alle 2 Wochen oder 6 mg/kg KG alle 4 Wochen [74, 75, 97].

Blutungen werden bei Patienten mit Hämophilie A ohne Hemmkörper mit FVIII-Konzentrat [60] und bei Hämophilie A-Patienten mit Hemmkörpern bevorzugt mit rFVIIa behandelt [44, 75]. Cave: bei der gleichzeitigen Anwendung von aktiviertem PPSB-Präparat (APCC) ([siehe Abschnitt 6.5.4](#)).

6.5.4 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

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

Bei Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravasalen Gerinnung) besteht die Gefahr, dass durch APCC bzw. rFVIIa-Präparat der Prozess verstärkt werden kann. Bei vermuteter oder nachgewiesener koronarer Herzkrankheit sowie bei akuten Thromboembolien sollten diese nur bei lebensbedrohlichen Blutungen injiziert werden.

Bei Emicizumab-Prophylaxe und gleichzeitiger, wiederholter Gabe von APCC kann es zu thromboembolischen Ereignissen und thrombotischer Mikroangiopathie kommen. Bei einer APCC-Gabe von mehr als 100 IE/kg KG über mehr als 24 Stunden liegt das Risiko für eine solche Komplikation bei über 50% [49, 75].

6.6 Unerwünschte Wirkungen

Bei Gerinnungsfaktorkonzentraten und Emicizumab können selten allergische Reaktionen und thromboembolische Ereignisse auftreten.

Bei 20 bis 25% der Patienten mit Emicizumab-Prophylaxe treten überwiegend milde Hautreaktionen an der Einstichstelle auf, welche die Therapie in der Regel nicht beeinträchtigen [74, 75, 97].

Bei Faktorkonzentraten kann der Patient Antikörper gegen den substituierten Gerinnungsfaktor entwickeln. Das Risiko für die Antikörperentwicklung beträgt bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zwischen 10 und 50% und bei Patienten mit schwerer Hämophilie B 3 und 10% [29]. Bei Patienten mit vWE ist eine Antikörperbildung sehr selten. Die Gründe sind multifaktoriell und umfassen die Art der Mutation, die Familienanamnese, die Behandlungsintensität und die Art des Produktes [28, 29, 110].

Bei der Hämophilie B mit Antikörperbildung können Faktor IX-Konzentrate zu einer anaphylaktischen Reaktion führen. Bei einer ITT können Faktor IX-Konzentrate zu einem nephrotischen Syndrom führen.

Eine Antikörperentwicklung gegen Emicizumab tritt bei 3 bis 4% der Patienten auf. Ein Teil der Antikörper ist transient. Die Gründe der Antikörperentwicklung sind nicht bekannt [111].

Für weitere Informationen, u. a. zu den Meldepflichten, [siehe Kapitel 10](#).

6.7 Dokumentation

Für Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG.

Erfolgt die Anwendung von Arzneimitteln zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie durch den Patienten im Rahmen der Heimselbstbehandlung, nimmt dieser die Dokumentation vor (§ 14 Abs. 2a TFG). Der Arzt, der diesen Patienten wegen Hämostasestörungen dauerhaft behandelt (hämophiliebehandelnde ärztliche Person), hat die Dokumentation des Patienten mindestens

einmal jährlich auf Schlüssigkeit und Vollständigkeit hin zu überprüfen und in die eigene Dokumentation zu übernehmen (§ 14 Abs. 2a TFG).

Die Einrichtungen der Krankenversorgung, die behandlungsbedürftige Hämophiliepatienten zeitlich begrenzt im Rahmen eines stationären oder ambulanten Aufenthaltes behandeln, übermitteln dem Arzt, der diesen Patienten wegen Hämostasestörungen dauerhaft behandelt, Angaben über den Anlass der Behandlung mit Blutprodukten und Arzneimitteln zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie sowie ihre Dokumentation (§ 14 Abs. 3a TFG).

Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [112].

6.8 Literatur

1. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, et al.: Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica* 2013; 98(10): 1495–8.
2. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al.: Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol* 2017; 96(8): 1253–70.
3. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, et al.: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated factor 8. *N Engl J Med* 1966; 275(9): 471–5.
4. Beeser H: Characterization of highly purified factor VIII products. *Ann Hematol* 1991; 63(3): 126–30.
5. Berntorp E: Plasma product treatment in various types of von Willebrand's disease. *Haemostasis* 1994; 24(5): 289–97.
6. Mannucci PM: Moderne Therapieformen zur Behandlung von Hämophilie. *Hamostaseologie* 1994; 14(02): 60–8.
7. Berntorp E, Björkman S, Carlsson M, Lethagen S, Nilsson IM: Biochemical and in vivo properties of high purity factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1993; 70(5): 768–73.
8. Thompson AR: Factor IX concentrates for clinical use. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19(1): 25–36.
9. Carcao M: Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia* 2014; 20 Suppl 4: 99–105.
10. Mancuso ME, Santagostino E: Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J Clin Med* 2017; 6(4): 39.
11. Tiede A: Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13 Suppl 1: S176-9.
12. Barthels M: Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding episodes in patients with factor VII and IX inhibitors. *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1): 31-38.
13. Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, Schwarz HP: FEIBA: mode of action. *Haemophilia* 2004; 10 Suppl 2: 3–9.
14. Váradi K, Tangada S, Loeschberger M, et al.: Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA(®) in prophylactic therapy. *Haemophilia* 2016; 22(4): 615–24.
15. Kitazawa T, Shima M: Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol* 2020; 111(1): 20–30.
16. Lai J, Hough C, Tarrant J, Lillicrap D: Biological considerations of plasma-derived and recombinant factor VIII immunogenicity. *Blood* 2017; 129(24): 3147–54.

17. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, et al.: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2103–14.
18. Peyvandi F, Kouides P, Turecek PL, Dow E, Berntorp E: Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Rev* 2019; 38: 100572.
19. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, et al.: Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005; 3(10): 2219–27.
20. Turecek PL, Spannagl M, Kragh T, et al.: Zur Funktion der großen Multimere in rekombinantem humanem von Willebrand Faktor – Ein Review physiko- und biochemischer Studien und von Ergebnissen aus Tiermodellen und klinischen Studien in Patienten mit von Willebrand Syndrom. *Hamostaseologie* 2017; 37(S 01): S15-S25.
21. Lillicrap D, Schiviz A, Apostol C, et al.: Porcine recombinant factor VIII (Obizur; OBI-1; BAX801): product characteristics and preclinical profile. *Haemophilia* 2016; 22(2): 308–17.
22. Giansily-Blaizot M, Schved J-F: Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol* 2017; 8(12): 345–52.
23. Berntorp E: Die Auswirkungen einer Substitutionstherapie auf das Immunsystem von Blutern. *Hamostaseologie* 1994; 14(02): 74–80.
24. Pan J, Dinh TT, Rajaraman A, et al.: Patterns of expression of factor VIII and von Willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo. *Blood* 2016; 128(1): 104–9.
25. Oldenburg J: Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125(13): 2038–44.
26. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U: Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992; 22(5): 251–8.
27. Aldedort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H: A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236(4): 391–9.
28. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al.: Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1256–65.
29. Oldenburg J, Pavlova A: Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 6: 15–22.
30. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2054–64.
31. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al.: Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92(7): 695–705.
32. Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al.: Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162(6): 758–73.
33. Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al.: Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015; 13(3): 498–513.
34. Liew K: Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood Med* 2017; 8: 67–73.
35. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E: Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018; 24(3): 348–58.
36. Franchini M, Mannucci PM: Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus* 2018; 16(5): 457–61.

37. James AH, Eikenboom J, Federici AB: State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia* 2016; 22 Suppl 5: 54–9.
38. Lillicrap D: von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood* 2013; 122(23): 3735–40.
39. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al.: Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood* 2004; 103(6): 2032–8.
40. Lusher JM: Response to 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in von Willebrand disease. *Haemostasis* 1994; 24(5): 276–84.
41. Mannucci PM, Vicente V, Alberca I, et al.: Intravenous and subcutaneous administration of desmopressin (DDAVP) to hemophiliacs: pharmacokinetics and factor VIII responses. *Thromb Haemost* 1987; 58(4): 1037–9.
42. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al.: von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2): 171–232.
43. Swystun LL, Lillicrap D: Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease. *J Thromb Haemost* 2018; 16(12): 2375–90.
44. Chapin J: Von Willebrand disease in the elderly: clinical perspectives. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 1531–41.
45. Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A: Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(2): 191–201.
46. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S: Hemophilia B. 2000: In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/> (last accessed on 21 August 2019).
47. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A: Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6(1): 1–10.
48. Berntorp E: Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia* 1998; 4(4): 425–6.
49. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al.: Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018; 24(3): 344–7.
50. Gringeri A, Mannucci PM: Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11(6): 611–9.
51. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, et al.: Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017; 23(4): 511–20.
52. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R: The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133(6): 591–605.
53. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al.: The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(4): 453–65.
54. Pabinger I, Heisteringer M, Muntean W, et al.: Hämophiliebehandlung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127 Suppl 3: S115-30.
55. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.: Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): e1-e47.

56. den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I: Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011; 17(1): 41–4.
57. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA: The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv* 2018; 2(16): 2136–44.
58. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, et al.: Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2017; 23(3): 370–5.
59. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al.: Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000; 96(2): 437–42.
60. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al.: Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103(7): 2467–73.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Hämophile). <https://www.g-ba.de/beschluesse/367/> (last accessed on 21 August 2019).
62. Editorial Board of the Fifth ISHT: Proceedings of the First International Symposium on Hemophilia Treatment: Tokyo, Japan, 1979. ISSN 0388-7808.
63. Schramm W, für die Arbeitsgruppe "Hämophiliebehandlung" der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und den ärztlichen Beirat der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft: Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hämostaseologie* 1994; 14(2): 81–3.
64. Gringeri A, Lundin B, Mackensen S von, Mantovani L, Mannucci PM: A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9(4): 700–10.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Therapie von Hämophilie-Patienten.: IQWiG-Berichte – Nr. 305, Rapid Report. <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 2019).
66. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al.: Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11): 2115–24.
67. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al.: Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). Erratum in: *J Thromb Haemost*, 12, 119-122 (2014). *J Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119–27.
68. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535–44.
69. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al.: Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost* 2015; 114(1): 35–45.
70. Nordic Hemophilia Council: Nordic Hemophilia Guidelines. http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/Nordic%20Hemophilia%20Guidelines_May_2020.pdf (last accessed on 24 June 2020).
71. Mason JA, Parikh S, Tran H, Rowell J, McRae S: Australian multicentre study of current real-world prophylaxis practice in severe and moderate haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24(2): 253–60.

72. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, et al.: Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. *Haemophilia* 2019; 25(2): 205–12.
73. Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, et al. on behalf of the “Ständige Kommission Hämophilie” (Haemophilia board) of the German, Swiss and Austrian Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH): Practical guidance of the GTH Haemophilia Board on the use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A. *Hamostaseologie*; in press.
74. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379(9): 811–22.
75. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 809–18.
76. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al.: The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia* 2016; 22(4): 487–98.
77. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al.: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149(4): 498–507.
78. Batorova A, Martinowitz U: Continuous infusion of coagulation factors: current opinion. *Curr Opin Hematol* 2006; 13(5): 308–15.
79. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS: When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(5): 1105–9.
80. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU): Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease: A Systematic Review: SBU Assessment No. 208E. Stockholm 2011.
81. Berntorp E, Peake I, Budde U, et al.: von Willebrand's disease: a report from a meeting in the Åland islands. *Haemophilia* 2012; 18 Suppl 6: 1–13.
82. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB: How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117(25): 6777–85.
83. Budde U, Scheppenheim S, Dittmer R: Treatment of the acquired von Willebrand syndrome. *Expert Rev Hematol* 2015; 8(6): 799–818.
84. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL: Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(2): 181–7.
85. Frank RD, Kunz D, Wirtz DC: Acquired von Willebrand disease--hemostatic management of major orthopedic surgery with high-dose immunoglobulin, desmopressin, and continuous factor concentrate infusion. *Am J Hematol* 2002; 70(1): 64–71.
86. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al.: Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12(4): 363–71.
87. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S: Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost* 2019; 17(9): 1470–7.
88. Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL: A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust N Z J Med* 1979; 9(3): 241–4.
89. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al.: The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305(13): 717–21.

90. Mahlangu JN, Andreeva TA, Macfarlane DE, Walsh C, Key NS: Recombinant B-domain-deleted porcine sequence factor VIII (r-pFVIII) for the treatment of bleeding in patients with congenital haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2017; 23(1): 33–41.
91. Hay CR, Colvin BT, Ludlam CA, Hill FG, Preston FE: Recommendations for the treatment of factor VIII inhibitors: from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation Inhibitor Working Party. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7(2): 134–8.
92. Berntorp E: Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents: extracorporeal immunoabsorption, FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 6: 62-5; discussion 65-6.
93. Wildbad Kreuth Initiative V: EDQM Recommendations 2019: Optimal treatment of Haemophilia. European Symposium Optimal Treatment of Haemophilia. in Vorbereitung 2019.
94. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al.: Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(1): 65–72.
95. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G: Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95(4): 600–5.
96. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al.: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1684–92.
97. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6(6): e295-e305.
98. Brackmann HH, Gormsen J: Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2(8044): 933.
99. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al.: Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5(9): 1904–13.
100. Hay CRM, DiMichele DM: The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6): 1335–44.
101. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM: Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86(3): 983–8.
102. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al.: The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2019; 25(4): 676–84.
103. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, et al.: First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2016; 22(1): 87–95.
104. Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, ALEDORT LM, Santagostino E: Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20(1): 83–91.
105. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al.: Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015; 21(2): 162–70.
106. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al.: International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020(Online ahead of print.).

107. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al.: Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005; 105(6): 2287–93.
108. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, et al.: Extracorporeal Treatment for the Acute and Long-Term Outcome of Patients with Life-Threatening Acquired Hemophilia. *Transfus Med Hemother* 2012; 39(4): 264–70.
109. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al.: Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125(7): 1091–7.
110. Gouw SC, van der Bom JG, van den Marijke Berg H: Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4648–54.
111. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al.: Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood* 2018; 132(Suppl 1): 633.
112. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.

7	Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate.....	147
7.1	Prokoagulatoren	147
7.1.1	Fibrinogen	147
7.1.1.1	Herstellung, Qualitätskriterien	147
7.1.1.2	Wirksame Bestandteile	147
7.1.1.3	Physiologische Funktion	147
7.1.1.4	Anwendung	147
7.1.1.4.1	Angeborener Fibrinogenmangel	147
7.1.1.4.2	Erworbener Fibrinogenmangel	148
7.1.1.4.3	Laborbestimmung	149
7.1.1.5	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	149
7.1.1.6	Indikationen	149
7.1.1.6.1	Substitution bei angeborenem Mangel	150
7.1.1.6.2	Substitution bei erworbenem Mangel	150
7.1.1.7	Dosierung bei Fibrinogensubstitution	151
7.1.1.8	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	152
7.1.2	PPSB (Prothrombin (Faktor II), Proconvertin (Faktor VII), Stuart-Faktor (Faktor X) und antihämophiler Faktor B (Faktor IX)	152
7.1.2.1	Herstellung, Qualitätskriterien	152
7.1.2.2	Wirksame Bestandteile	152
7.1.2.3	Physiologische Funktion	153
7.1.2.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	154
7.1.2.5	Indikationen und Dosierungen	154
7.1.2.5.1	Angeborener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren	155
7.1.2.5.2	Erworbener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren	156
7.1.2.5.3	Unterbrechung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten	156
7.1.2.6	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	158
7.1.3	Faktor-VII-Konzentrat	158
7.1.3.1	Herstellung, Qualitätskriterien	158
7.1.3.2	Wirksame Bestandteile	159
7.1.3.3	Physiologische Funktion	159
7.1.3.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	159
7.1.3.5	Indikationen und Dosierungen*	159
7.1.3.5.1	Angeborener Mangelzustand des Faktors VII	159

7.1.3.6	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	161
7.1.4	Rekombinanter Faktor VIIa	161
7.1.4.1	Herstellung, Qualitätskriterien	161
7.1.4.2	Wirksame Bestandteile	161
7.1.4.3	Physiologische Funktion und pharmakologische Wirkung	161
7.1.4.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	161
7.1.4.5	Zugelassene Indikation und Dosierungen	162
7.1.4.5.1	Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern	162
7.1.4.5.2	Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit erworbener Hämophilie	162
7.1.4.5.3	Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann	162
7.1.4.5.4	Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel	162
7.1.4.6	Anwendung außerhalb zugelassener Indikationen (<i>Off-Label-Use</i>)	163
7.1.4.7	Unerwünschte Wirkungen	163
7.1.5	Faktor-XIII-Konzentrat	164
7.1.5.1	Herstellung, Qualitätskriterien	164
7.1.5.2	Wirksame Bestandteile	164
7.1.5.3	Physiologische Funktion	164
7.1.5.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	165
7.1.5.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*	165
	Angeborener, schwerer Faktor-XIII-Mangel	165
	Erworbener Faktor-XIII-Mangel	165
	Indikationen und Dosierungen	166
7.1.5.6	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	167
7.1.6	Faktor X-Konzentrat	168
7.1.6.1	Herstellung, Qualitätskriterien	168
7.1.6.2	Wirksame Bestandteile	168
7.1.6.3	Physiologische Funktion	168
7.1.6.3.1	Angeborener Mangelzustand des Faktors X	168
7.1.6.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	168
7.1.6.5	Anwendung*	168
7.1.6.6	Dosierung	169
7.1.7	Fibrinkleber	169

7.1.7.1	Herstellung, Qualitätskriterien	169
7.1.7.2	Wirksame Bestandteile	169
7.1.7.3	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	169
7.1.7.4	Anwendung und Dosierung	170
7.1.8	Dokumentation	170
7.2	Inhibitoren	170
7.2.1	Antithrombin (AT)	170
7.2.1.1	Herstellung	170
7.2.1.2	Wirksame Bestandteile	170
7.2.1.3	Physiologische Funktion und Defektkrankheiten	170
7.2.1.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	172
7.2.1.5	Anwendung, Dosierung*	172
	7.2.1.5.1 Indikationen	172
7.2.1.5.1.1	Angeborener Mangel an AT	172
7.2.1.5.1.2	Erworbener Mangel an Antithrombin	173
	7.2.1.5.1.2.1 Verminderte Synthese	173
	Antithrombin bei Sepsis	173
	7.2.1.5.1.2.2 Gesteigerter Verbrauch von Antithrombin	173
	7.2.1.5.1.2.2.1 Antithrombin bei DIC	173
	7.2.1.5.1.2.2.2 Antithrombin bei Asparaginase-Therapie	173
	7.2.1.5.2 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	174
7.2.1.6	Unerwünschte Wirkungen	174
7.2.2	Protein-C-Konzentrat	174
7.2.2.1	Herstellung	174
7.2.2.2	Wirksame Bestandteile	174
7.2.2.3	Physiologische Funktion und Defektkrankheiten	174
7.2.2.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	175
7.2.2.5	Indikationen, Anwendung, Dosierung*	175
	7.2.2.5.1 Indikationen	175
	7.2.2.5.2 Dosierung	176
	7.2.2.5.3 Art der Anwendung	176
7.2.2.6	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	176
7.2.2.7	Unerwünschte Wirkungen	176
7.2.3	C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat	176
7.2.3.1	Herstellung	176

7.2.3.1.1	Qualitätskriterien	176
7.2.3.2	Wirksame Bestandteile	176
7.2.3.3	Physiologische Funktion	177
7.2.3.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	177
7.2.3.5	Indikationen, Anwendung, Dosierung*	177
7.2.3.5.1	Indikationen	177
7.2.3.5.1.1	Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)	177
7.2.3.5.1.2	Erworbenes Angioödem	178
7.2.3.5.2	Dosierung	179
7.2.3.5.2.1	Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)	179
7.2.3.5.2.2	Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)	179
7.2.3.5.3	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	179
7.2.3.6	Unerwünschte Wirkungen	179
7.2.4	Dokumentation	180
7.3	Literatur	180

7 Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate

7.1 Prokoagulatoren

Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden entweder aus Plasmaspenden gewonnen oder gentechnisch hergestellt. Gerinnungsfaktoren, die nach einer schrittweisen Aktivierung Fibrinogen zu Fibrin umwandeln, tragen zur Stabilisierung der löslichen Fibrinmonomere zwischen aggregierten Thrombozyten in einem stabilen Fibrin-Thrombozytengerinnsel bei. Diese Proteasen werden im Gegensatz zu Gerinnungsinhibitoren, die eine überschießende Gerinnselbildung verhindern sollen, Prokoagulatoren genannt.

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

7.1.1 Fibrinogen

7.1.1.1 Herstellung, Qualitätskriterien

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

7.1.1.2 Wirksame Bestandteile

Mittlerweile sind mehrere Fibrinogenkonzentrate in Deutschland im Handel verfügbar. Die Konzentrate enthalten als wirksamen Bestandteil Humanfibrinogen (Anteil des gerinnbaren Proteins > 80%) sowie unterschiedliche Aktivitäten von FXIII. Bei einem Präparat wird Humanalbumin als Stabilisator eingesetzt.

7.1.1.3 Physiologische Funktion

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

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

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

7.1.1.4 Anwendung

7.1.1.4.1 Angeborener Fibrinogenmangel

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

Die Blutungsbereitschaft ist bei Dysfibrinogenämien mit Blutungsneigung meist schwach ausgeprägt, kann jedoch perioperativ, insbesondere aber post partum, erheblich sein. Für

elektive Operationen reicht im Allgemeinen je nach Größe der Wundfläche ein Fibrinogenspiegel von mindestens 1 g/l, bei starker Blutung von mindestens 1,5 g/l, aus. Die kongenitale Afibrinogenämie, d. h. bei Fehlen funktionellen Fibrinogens, geht mit einer schweren Blutungsneigung vor allem mit Schleimhaut-, Weichteil- und Gelenkblutungen einher [5], sodass in Einzelfällen auch die Indikation zur dauerhaften prophylaktischen Substitution bestehen kann.

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

7.1.1.4.2 Erworbener Fibrinogenmangel

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

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

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

Massiv transfundierte Patienten hingegen zeigen ab der Transfusion von 12 Erythrozytenkonzentrat (EK) eine signifikante Thrombozytopenie [22] sowie bei diffuser Blutungsneigung (*microvascular bleeding*) weitere ausgeprägte Gerinnungsfaktorenmängel [23].

Bei **schweren Lebererkrankungen mit eingeschränkter Synthesefunktion** liegt meist eine komplexe Synthesestörung fast aller gerinnungsrelevanten Proteine inklusive Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Dysfibrinogenämie und Hyperfibrinolyse vor [24]. Eine Transfusion von Blutprodukten, v. a. Gerinnungsfaktorenkonzentrat und Plasma, sollte bei rebalancierter Hämostase [25] der Leberinsuffizienz leitliniengerecht nicht prophylaktisch vor Interventionen, sondern nur bei hohem Blutungsrisiko oder manifester Blutung erfolgen [26] ([siehe Kapitel 4](#)).

Sowohl bei Verbrauchskoagulopathien als auch bei Multiorgandysfunktion, insbesondere mit Leberschäden, aber auch als isolierte Gerinnungsstörung, kann es zu **Hyperfibrinolyse** kommen, z. B. bei Prostataresektionen, bei Operationen am Herz, an der Lunge, am Pankreas oder am Uterus. Dabei wird nicht nur das gebildete Fibrin, sondern auch das Fibrinogen durch

die körpereigene Lyse zerstört. Die Primärtherapie besteht in der Unterbrechung der Fibrinolyse durch Antifibrinolytika. Bei therapeutisch induzierter Fibrinolyse und schweren Blutungen wird die gleiche Vorgehensweise empfohlen. Nur bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung und niedrigen Fibrinogenspiegeln (< 1 g/l, gemessen frühestens 8 h nach Therapieende) sollte nach Unterbrechung der Lyse Fibrinogen substituiert werden.

Bei **Asparaginase-Therapie** ist die Synthese aller Asparaginsäure haltigen Proteine gestört. Gerinnungsspezifisch ist mit einer Verminderung besonders des Fibrinogenspiegels zu rechnen. Klinisch kann es bei den betroffenen Patienten auch zu Blutungen (bei dominierendem Fibrinogenmangel) kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen ist eine Substitution in einzelnen Fällen sinnvoll. Die Interventionsgrenze für die Fibrinogensubstitution ist auch hier bei 1 g/l und weniger. Unabhängig von der Asparaginase-Therapie kann es bei akuten Leukämien, besonders Promyelozytenleukämien, zu einem massiven Fibrinogen- und Thrombozytenmangel kommen.

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

7.1.1.4.3 Laborbestimmung

Fibrinogen wird von den beiden Übersichtstesten Thromboplastinzeit und aPTT miterfasst. Allerdings ist dabei zu beachten, dass beide Tests erst bei ausgeprägtem Fibrinogenmangel unterhalb der kritischen Grenze von 1 g/l deutlich pathologische Werte zeigen. Deswegen ist bei akuten Blutungen oder relevanter Blutungsneigung immer eine direkte Bestimmung der Fibrinogenkonzentration (Methode nach Clauss) zu empfehlen. Weiterhin ist zu beachten, dass nach Gabe von Kolloiden nicht nur eine Fibrinpolymerisationsstörung im Sinne einer klinischen Blutungsneigung auftreten kann, sondern auch falsch erhöhte Fibrinogenwerte gemessen werden können. Die weitverbreiteten optisch messenden Gerinnungsanalyseautomaten messen bei mit Kolloiden versetztem Plasma falsch erhöhte Fibrinogenwerte [30]. Reproduzierbar und richtig gemessene Fibrinogenspiegel für den Bereich um und unter 1 g/l müssen in der jeweiligen klinischen Einheit sichergestellt werden (Kalibrierung, Qualitätssicherung). Alternativ und schneller verfügbar kann durch viskoelastische Tests (VET), sog. *Point of Care*-Verfahren (PoC) der Gerinnung, eine indirekte Abschätzung der Höhe des Fibrinogenspiegels mit den Fibrinogen-spezifischen Tests der unterschiedlichen VET-Verfahren erfolgen [31, 32].

7.1.1.5 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Das Fibrinogenkonzentrat soll bei $+4$ °C bis $+8$ °C bzw. bei Raumtemperatur (siehe Fachinformationen) gelagert werden. Die Haltbarkeitsdauer beträgt abhängig vom Produkt zwischen 2 und 5 Jahren. Die gebrauchsfertige Lösung ist nach Rekonstitution produktabhängig zwischen 8 und max. 24 Stunden haltbar und sollte daher rasch verbraucht werden, da keine Konservierungsmittel enthalten sind.

Fibrinogen: 1 g/50 ml Lösungsmittel, 1,5 g/100 ml Lösungsmittel oder 2 g/100 ml Lösungsmittel. Als Lösungsmittel ist steriles Wasser für Injektionszwecke (aqua ad iniectabilia) zu verwenden.

7.1.1.6 Indikationen

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

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

7.1.1.6.1 Substitution bei angeborenem Mangel

Bei angeborenen Fibrinogen-Mangelzuständen wird eine Substitution je nach Schweregrad bei folgenden Indikationen empfohlen:

- ◆ vorbeugende ärztlich kontrollierte Dauerbehandlung (Heimselfbehandlung) bei angeborenem schwerem Fibrinogenmangel zur Verhütung von Blutungen oder Blutungsrezidiven, in der Gravidität zur Erhaltung der Schwangerschaft, hier in Einzelfällen auch bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien,
- ◆ periprozedural bei Eingriffen mit Blutungsgefahr,
- ◆ bei spontanen Blutungen bei A- bzw. Hypofibrinogenämie,
- ◆ intermittierend prophylaktisch zur Verhütung von Blutungen bei nachgewiesenem Fibrinogenmangel sowie bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien [7, 33].

Tab. 7.1.1.6.1: 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, angehoben werden. In seltenen Fällen kann eine vorbeugende Dauerbehandlung bei Patienten mit ausgeprägter Blutungsneigung oder mit schwerem Fibrinogenmangel (< 0,1 g/l) erforderlich werden [33].	1 C+

7.1.1.6.2 Substitution bei erworbenem Mangel

Klinische Eckpunkte:

- ◆ Die kritische Grenze, bei der spontane Blutungen auftreten können, liegt bei Werten < 1 g/l. Die spezifische Therapie des erworbenen Mangels sollte bei eingetretenen Blutungen erfolgen [34].
- ◆ Es sollte beachtet werden, dass Fibrinogenkonzentrat nicht zur Prophylaxe des erworbenen Fibrinogenmangels eingesetzt werden soll.

- ◆ Der Fibrinogenspiegel sollte immer spezifisch bestimmt werden. Eine abgeleitete Bestimmung über Thromboplastinzeit oder aPTT ist zur Frage einer Indikation zur Substitution nicht ausreichend. Die untere Nachweisgrenze der Labormethode ist zu beachten. Alternativ kann aufgrund der schnelleren Verfügbarkeit der Ergebnisse bei schweren Blutungen die Behandlung durch Fibrinogen-spezifische Tests der VET gesteuert werden ([siehe Abschnitt 7.1.1.4.3](#)) [35].
- ◆ Bei der Behandlung der Blutungs-assoziierten Hypofibrinogenämie beträgt die mittlere Dosierung für Erwachsene etwa 3 bis 5 g. Nach der Gabe sollten die Spiegel kontrolliert werden und über der kritischen Schwelle (ca. 1 g/l, bei schweren Blutungen ca. 1,5 g/l) liegen.
- ◆ Bei Hyperfibrinolyse bzw. Verbrauchskoagulopathien ist die Fibrinogengabe nur nach Unterbrechung der Gerinnungsstörung durch Antifibrinolytika (Ausnahme: Disseminierte intravasale Koagulation [DIC] bei schwerer Sepsis) bzw. Antithrombin bei fortbestehenden Blutungen und niedrigen Spiegeln indiziert.

Empfehlungen für die Fibrinogensubstitution bei erworbenem Mangel:

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+

7.1.1.7 Dosierung bei Fibrinogensubstitution*

Die erforderliche Fibrinogendosis kann aus dem Plasmavolumen (ca. 40 ml/kg KG) nach folgender Formel ermittelt werden:

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

Im Anschluss an eine Fibrinogensubstitution soll die minimale Plasmakonzentration 1,0 g/l Plasma betragen; die Kontrolle der Fibrinogensubstitution kann mit funktionellen Fibrinogennachweisen (z. B. Methode nach Clauss) oder mit Fibrinogen-spezifischen Assays der VET erfolgen. Bei Erwachsenen sind im Allgemeinen bei angeborener Afibrinogenämie, Hypo- oder hämorrhagischer Dysfibrinogenämie mit 50 bis 100 mg/kg, i. e. 3 bis 6 g, Einzeldosen [33] oder bei erworbenem Mangel, z. B. im Rahmen von Blutungen, Initialdosen von 25 bis 50 mg/kg erforderlich [34].

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

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Bei angeborenem Mangel ist die Halbwertszeit (96 bis 120 h) zu berücksichtigen. Bei verkürzter Halbwertszeit ist die Fibrinogenkonzentration häufiger zu kontrollieren.

7.1.1.8 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

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

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

7.1.2 PPSB (Prothrombin [Faktor II], Proconvertin [Faktor VII], Stuart-Faktor [Faktor X] und antihämophiler Faktor B [Faktor IX])

7.1.2.1 Herstellung, Qualitätskriterien

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

PPSB-Konzentrate sind hinsichtlich ihres FIX-Gehaltes standardisiert. Wegen der unterschiedlichen Ausbeute und Stabilität der Faktoren II, VII, IX und X während der einzelnen Produktionsschritte weisen alle Konzentrate eine von den physiologischen Verhältnissen abweichende Zusammensetzung der Faktorenaktivitäten auf. So kann der Gehalt an Prothrombin und FX bis zum Doppelten, an FVII nur bis zur Hälfte der FIX-Aktivität betragen. Der Gehalt an Protein C, S und Z zeigt eine ähnlich große Schwankungsbreite [36].

Aktivierte Gerinnungsfaktoren und aktiviertes Protein C oder Plasmin sind in den heute zur Verfügung stehenden PPSB-Präparaten praktisch nicht mehr enthalten, sodass unerwünschte Wirkungen wie thromboembolische Ereignisse, disseminierte intravasale Gerinnung und/oder hyperfibrinolytische Blutungen auch bei Gabe größerer Dosen sehr unwahrscheinlich sind [37–39].

In der Vergangenheit berichtete Thromboembolien nach Anwendung von PPSB-Konzentraten traten vor allem bei Hämophilie-B-Patienten und bei Patienten mit Lebererkrankungen und/oder Antithrombinmangel, insbesondere nach mehrfacher Gabe hoher Dosen, auf [38]. Wahrscheinlich war u. a. ein deutlicher Überschuss an Prothrombin in einigen, heute nicht mehr auf dem Markt befindlichen PPSB-Konzentraten die Ursache für thromboembolische Komplikationen [40]. Die Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut gewährleistet heute einen hohen Sicherheitsstandard. Insofern ist auch eine grundsätzliche Antithrombin (AT)-Substitution nicht erforderlich. Alle Präparate enthalten entsprechend den Vorschriften der Europäischen Pharmakopoe Heparin bis zu 0,5 IE/IE FIX, manche auch Antithrombin (1 bis 2 IE/ml) [41, 42]. Trotz aller Sicherheitsmaßnahmen sollte aufgrund des Potentials von PPSB, Thrombin zu generieren, im klinischen Alltag das Risiko thromboembolischer Komplikationen beachtet werden. Dies gilt vor allem bei Patienten mit niedrigen Antithrombin-Konzentrationen.

7.1.2.2 Wirksame Bestandteile

PPSB-Konzentrat enthält die Proenzyme (Zymogene) der Faktoren des Prothrombinkomplexes. Hierbei handelt es sich um folgende Gerinnungsfaktoren vom Menschen: Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Proconvertin), Faktor X (Stuart-Prower-Faktor), Faktor IX (antihämophiles Globulin B). Außerdem sind das inhibitorische Protein C

und sein Kofaktor Protein S enthalten sowie der Gerinnungsregulator Protein Z. PPSB wird auch als Prothrombinkomplex-Konzentrat bezeichnet.

Auf dem deutschen Markt sind 4Faktor(4F)-PPSB-Konzentrate verfügbar. Für die Behandlung schwerer Blutungen unter Vitamin K-Antagonisten zeigte die Gabe von 4F-Präparationen zu einem größeren Anteil eine Normalisierung der Prothrombinzeit und der INR [43].

7.1.2.3 Physiologische Funktion

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

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

Homozygote Träger eines Mangels von Faktor II, VII und X sind durch deutlich erniedrigte Einzelfaktoraktivitäten (< 10%) gekennzeichnet, während Heterozygote verminderte Aktivitäten von 10 bis 50% aufweisen. Bei homozygotem Mangel besteht meist eine erhebliche Blutungsbereitschaft. Heterozygote Anlageträger für Faktor II, VII und X sind in der Regel klinisch unauffällig, können jedoch bei Operationen und Unfällen blutungsgefährdet sein.

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

Bei akutem Leberversagen ist zusätzlich zur eingeschränkten Synthese mit einer fehlerhaften Synthese, Eliminationsstörung, Thrombozytopenie und Hyperfibrinolyse zu rechnen [44, 45].

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

Bei Überdosierung von Vitamin K-Antagonisten mit schweren Blutungskomplikationen, bei dringenden operativen Eingriffen sowie bei Unfällen mit schweren Blutungen dient das PPSB-Konzentrat zum kurzfristigen spezifischen Ersatz der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren [34, 46].

Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren

Die Halbwertszeiten betragen für

Prothrombin	48 bis 60 h
Faktor VII	1,5 bis 6 h
Faktor IX	20 bis 24 h
Faktor X	24 bis 48 h
Protein C	1,5 bis 6 h
Protein S	24 bis 48 h
Protein Z	24 bis 48 h

Bei ausgeprägter kataboler Stoffwechsellage, schweren Leberzellschäden, größeren Blutverlusten und DIC sind die Halbwertszeiten wesentlich kürzer.

7.1.2.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen *

Handelsübliche PPSB-Konzentrate sind bis max. +25 °C bzw. bei +2 °C bis +8 °C aufzubewahren. Die gebrauchsfertige Lösung ist entweder sofort zu verabreichen oder den Angaben der Fachinformation entsprechend bei Raumtemperatur (< +25 °C) für 3 bis 24 h lagerbar. Längere Standzeiten der rekonstituierten Lösungen sind aus Gründen der Sterilität und der möglichen Labilität der Gerinnungsfaktoren zu vermeiden. Die Fach- und Gebrauchsinformation der Hersteller ist unbedingt zu beachten.

7.1.2.5 Indikationen und Dosierungen

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

- ◆ Bei schweren Leberschäden, bei Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungskoagulopathien kann der Mangel an Prothrombinkomplex so ausgeprägt sein, dass zusätzlich eine Substitution mit PPSB erforderlich sein kann, wenn die Gabe von Therapeutischem Plasma nicht ausreicht ([siehe Kapitel 4](#)) [37].
- ◆ Unter oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten ist PPSB als 4F-Konzentrat bei schweren Blutungen, dringenden großen Operationen und Notfällen zusammen mit Vitamin K Mittel der Wahl [34, 47–50]. Studiendaten zeigen, dass in dieser Indikation Dosierungen bis zu 50 IE/kg die Gerinnungswerte (Quick-Wert/INR) normalisieren [51, 52]. Therapeutisches Plasma sollte nur eingesetzt werden, wenn PPSB nicht verfügbar ist [53].
- ◆ PPSB wird zur Therapie von Blutungen eingesetzt, die durch orale FXa-Inhibitoren verursacht worden sind, auch wenn der Wirkmechanismus (Substitution von FXa oder Thrombingenerierung) letztlich noch nicht vollständig geklärt ist. Eine nicht kontrollierte Kohorten- und eine retrospektive Untersuchung zeigen eine suffiziente Hämostase bei 65% bis 85% der Patienten [54, 55].
- ◆ Als Screeningtest eignet sich die Thromboplastinzeit nach Quick. Diese kann auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Bei komplexen Hämostasestörungen mit manifester

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Blutung kann PPSB zur Substitution schwerer Mangelzustände an Prothrombinkomplexfaktoren eingesetzt werden, ggf. auch zusammen mit Therapeutischem Plasma.

- ◆ Je nach Ursache, Lokalisation und Ausmaß der manifesten Blutung durch orale Antikoagulantien können auch primär andere therapeutische Maßnahmen, z. B. spezifische Antidote (beispielsweise Andexanet alfa für die FXa-Inhibitoren-induzierte Blutung oder Idarucizumab für Dabigatran), Vitamin K-Substitution, Hemmung der Aktivierung des Gerinnungssystems oder der Hyperfibrinolyse, indiziert sein [37].

Für alle Indikationen gilt: Nach Auflösen des Lyophilisats werden PPSB-Konzentrate gemäß den Angaben in der Fachinformation intravenös infundiert.

7.1.2.5.1 Angeborener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren

Bei angeborenem Mangel an Einzelfaktoren aus dem Prothrombinkomplex sollten soweit verfügbar Einzelfaktorenkonzentrate zur Therapie von Blutungen eingesetzt werden (siehe Abschnitte zu FII, FVII und FX sowie Kapitel 6).

Nur in Notfällen, in denen keine Faktor IX- oder Faktor VII-Konzentrate zur Verfügung stehen, könnte die Gabe von PPSB erwogen werden [56].

Dosierung bei angeborenen Mangelzuständen

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

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.

Hohe initiale Dosierungen von 40 IE/kg KG sind angezeigt bei

- ◆ bedrohlichen bzw. ausgedehnten Blutungen, z. B. Hirnblutungen, Zungenbiss, retroperitonealen Blutungen, Kompartmentsyndrom, Muskelblutungen, gastrointestinalen und Mundhöhlenblutungen,
- ◆ Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr, auch bei Tonsillektomie.

Niedrige initiale Dosierungen von 20 IE/kg KG sind angezeigt bei

- ◆ kleineren Haut-, Muskel- und Gelenkblutungen,
- ◆ Epistaxis,
- ◆ Hämaturie und
- ◆ Operationen mit kleinen Wundflächen, z. B. Zahnextraktion, Herniotomie.

Nach Applikation der Initialdosis sind zur Kontrolle des Therapieerfolges und als Basis weiterer therapeutischer Entscheidungen die Messung des Quick-Werts bzw. der INR

empfohlen. Zusätzlich zur Gabe von PPSB sollte Vitamin K zur Behandlung der Vitamin K-Antagonisten-induzierten Blutung substituiert werden.

7.1.2.5.2 Erworbenener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren

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

- ◆ Überdosierung oraler Vitamin K-Antagonisten (Quickwert in % unter therapeutischem Wert, INR über dem therapeutischen Bereich) oder Abbruch einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen in Notfallsituationen, z. B. unaufschiebbare Operationen,
- ◆ schweren Lebererkrankungen sowie während und nach Lebertransplantationen. Dabei ist die komplexe Störung der Hämostase (rebalancierte Hämostase) zu berücksichtigen ([siehe Kapitel 4](#)).
- ◆ Vitamin K-Mangelzuständen, z. B. unter hoch dosierter antibiotischer Therapie, persistierender Diarrhö, Resorptionsstörungen, mit lebensbedrohlicher Blutung, in denen eine Vitamin K-Substitution allein nicht ausreicht,
- ◆ bedrohlichen Blutungen bei Neugeborenen oder Säuglingen mit schwerem Vitamin K-Mangel.

Dosierung bei erworbenen Mangelzuständen

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad der Hämostasestörung, der Lokalisation, dem Ausmaß der Blutung sowie der klinischen Situation [16, 37, 57]. Leitlinienempfehlungen zufolge könnte bei komplexen Hämostasestörungen, analog zur Initialtherapie von durch Vitamin K-Antagonisten verursachten Blutungen, PPSB in einer-Dosierung von bis zu 25 IE/kg KG gegeben werden [34].

Bei einem erworbenen Prothrombinkomplex-Mangel könnte zur Stillung von schweren Blutungen, die nicht durch die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten verursacht sind, die Gabe von PPSB zusammen mit der Gabe von Vitamin K (5 bis 10 mg) erfolgen.	2 C+
---	------

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

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

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

7.1.2.5.3 Unterbrechung der Wirkung von Vitamin K-Antagonisten

Eine zu starke Wirkung der Antikoagulantientherapie mit Kumarinderivaten kann entweder durch eine Überdosierung oder durch eine Verdrängung der Kumarinderivate aus ihrer

Albuminbindung durch andere Medikamente beruhen. Hierdurch steigt die Konzentration des freien (therapeutisch wirksamen) Kumarins. Ferner kann eine Verminderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren bei Lebererkrankungen, z. B. akute Hepatitis, den Effekt der Antikoagulantientherapie mit Kumarinderivaten verstärken. Blutungen entstehen häufig spontan aus zunächst minimalen Läsionen.

Die Therapie besteht in

- ◆ dem Absetzen der Antikoagulanzen,
- ◆ der Zufuhr von Vitamin K (5 bis 10 mg i. v.) zur Aufhebung der Antikoagulanzenwirkung [34].
- ◆ Die Gabe von PPSB wird bei akuten bedrohlichen Blutungen und unaufschiebbaren operativen Eingriffen empfohlen. Die PPSB-Gabe hat den Vorteil, den Gerinnungsdefekt in kürzester Zeit zu normalisieren und keine Volumenüberladung zu verursachen.

Zur Indikationsstellung und für die Verlaufskontrolle sollte eine Thromboplastinzeitbestimmung nach Quick durchgeführt werden. Zur Dosierung entsprechend dem gewünschten Quickwert (30 bis 50% bei leichten Blutungen, 60 bis 80% bei schweren Blutungen) [siehe Abschnitt 7.1.2.5.2.](#)

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

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

Tab. 7.1.2.5.3.1: Dosierungsempfehlungen

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

PPSB kann ebenfalls zur Reversierung von schweren, durch FXa-Inhibitoren (direkte orale Antikoagulantien, DOAK) -induzierte Blutungen, eingesetzt werden. Die Dosisbemessung durch Laborbestimmungen ist nicht möglich.

Tab. 7.1.2.5.3.2: Dosierungsempfehlungen bei DOAK-Blutungen

Dosierung (IE FIX/kg KG)	25 bis 50
--------------------------	-----------

Tab. 7.1.2.5.3.3: Evidenzbewertungen bezüglich der Indikation beim erworbenen Mangel bzw. durch orale Antikoagulanzen verursachte Blutungen

Zur Stillung von schweren Blutungen unter Vitamin K-Antagonisten soll die Gabe von PPSB erfolgen.	1 B
Vor nicht aufschiebbaren großen Operationen bzw. bei Traumata (Notfällen) von Patienten unter Vitamin K-Antagonisten soll die Gabe von PPSB zur Prophylaxe von Blutungen erfolgen [58].	1 B
In beiden oben genannten Situationen soll die parallele Gabe von Vitamin K (5 bis 10 mg i. v.) erfolgen [34].	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 (Vitamin K als Ergänzung).	2 C
Bei schweren Blutungen, die durch orale FXa-Inhibitoren (DOAK) verursacht sind, könnte die Gabe von PPSB erfolgen [34, 58].	2 C

7.1.2.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- ◆ Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- ◆ Eine PPSB-Gabe bei DIC ist nur dann indiziert, wenn eine manifeste Blutung besteht, die durch einen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren bedingt oder mitbedingt ist und die Ursache der DIC behandelt wird. Bei der DIC als komplexer Hämostasestörung sollten PPSB-Präparate nicht ohne Kontrolle des Antithrombin-Spiegels verabreicht werden. Die parallele Substitution von Antithrombin zur Kontrolle der überschießenden Thrombinbildung und Vermeidung etwaiger thromboembolischer Komplikationen nach PPSB-Gabe wird kontrovers diskutiert. Die Gabe von Antithrombin beim blutenden Patienten ist nicht indiziert [34].
- ◆ Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II, da fast alle Präparate Heparin enthalten
- ◆ PPSB-Präparate sollten in der Schwangerschaft und in der peripartalen Blutung nach sorgfältiger Abwägung und nur bei Blutungen angewendet werden, die nicht auf die Gabe von Uterotonika, Tranexamsäure und Fibrinogenkonzentrat/Therapeutisches Plasma sistieren [29].
- ◆ Vorsicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Präparates.
- ◆ Patienten mit einem hohen Thromboembolierisiko oder kürzlich stattgehabter Thromboembolie sollten nur unter Nutzen-Risiko-Abwägung mit PPSB behandelt werden, da ein Thromboembolierisiko von bis zu 4% beschrieben worden ist [59, 60].

7.1.3 Faktor VII-Konzentrat

7.1.3.1 Herstellung, Qualitätskriterien

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

7.1.3.2 Wirksame Bestandteile

Das einzige in Deutschland im Handel verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil das Proenzym (Zymogen) Faktor VII, das zum Prothrombinkomplex gehört ([siehe Abschnitt 7.1.2.2](#)).

7.1.3.3 Physiologische Funktion

Der Gerinnungsfaktor VII ist prokoagulatorisch wirksam und wird in den Hepatozyten synthetisiert. Zu seiner Biosynthese ist eine ausreichende intrazelluläre Vitamin K-Konzentration erforderlich [61] ([siehe Abschnitt 7.1.2.3](#)).

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

Homozygote Träger eines Mangels an Faktor VII sind durch eine deutlich erniedrigte Aktivität (< 10%) gekennzeichnet, während Heterozygote eine verminderte Aktivität zwischen 10 und 50% aufweisen. Auch wenn die FVII-Aktivitäten im Mittel geringer sind bei Patienten mit hoher Blutungsneigung, so erlauben sie es jedoch nicht, die Blutungsneigung des einzelnen Patienten vorauszusagen. So gibt es sowohl asymptomatische Patienten mit nur wenigen Prozent FVII-Aktivität als auch symptomatische Patienten mit etwa 50%iger Aktivität [62]. Die Quickwerte können sogar grenzwertig bzw. nur wenig erniedrigt sein.

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

Die Halbwertszeit des FVII nach Substitution liegt im Mittel zwischen 2 und 5 Stunden.

7.1.3.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

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

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

7.1.3.5 Indikationen und Dosierungen*

7.1.3.5.1 Angeborener Mangelzustand des Faktors VII

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

- ◆ Behandlung von Blutungen, die durch einen isolierten angeborenen FVII-Mangel verursacht werden,
- ◆ Prophylaxe von Blutungen, die durch einen isolierten, angeborenen FVII-Mangel verursacht werden konnten.

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.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere des FVII-Mangels, dem Ausmaß der aktuellen Blutung, dem klinischen Zustand und der Blutungshistorie des Patienten ab.

Eine Internationale Einheit (IE) FVII-Aktivität entspricht der Aktivität an FVII in 1 ml normalem Humanplasma (= 100%).

Die unten angegebene Berechnung der erforderlichen Dosis FVII beruht auf dem empirischen Erkenntnis, dass 1 IE FVII pro kg KG die FVII-Aktivität im Plasma um ca. 1,5 bis 1,7% der normalen Aktivität erhöht.

Die erforderliche Dosis IE wird mit folgender Formel ermittelt:

$$\text{Dosis IE} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor VII-Anstieg (\%)} \times 0,6$$

Die Dosis und das Dosierungsintervall sollten sich nach dem Labormonitoring und nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

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*

* Basierend auf der klinischen Einschätzung können in Einzelfällen gegen Ende der Behandlung niedrigere Dosen ausreichend sein vorausgesetzt, dass eine adäquate Blutstillung erreicht wird.

Die Dosierungsintervalle müssen an die kurze Halbwertszeit von FVII in der Zirkulation, die ungefähr 1,5 bis 6 Stunden beträgt, angepasst werden.

Dementsprechend muss auch die Interpretation des Plasmaspiegels in genauer Kenntnis des Applikationszeitpunktes erfolgen (Spitzenspiegel – Talspiegel). Bei der Gabe von rFVIIa ist ein Labormonitoring nicht möglich.

Die Gabe sollte im Einzelfall (schwerer FVII-Mangel) und anamnestisch bekannter Blutungsneigung auch prophylaktisch bei angeborenem Faktor VII-Mangel erfolgen.

1 B

7.1.3.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- ◆ FVII-Konzentrat ist nur mit Vorsicht anzuwenden.
- ◆ FVII-Konzentrat sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

7.1.4 Rekombinanter Faktor VIIa

7.1.4.1 Herstellung, Qualitätskriterien

Rekombinanter Faktor VII (rFVII) wird unter Verwendung von Baby-Hamster-Nierenzellen aus cDNA für das humane FVII-Codon gewonnen. Die Aktivierung des einkettigen rFVII zum zweikettigen rFVIIa erfolgt durch eine hydrolytische Spaltung zwischen den Positionen 152 (Arginin) und 153 (Isoleuzin) der Peptidkette. Das rFVIIa-Konzentrat enthält keine anderen aktivierten Gerinnungsfaktoren. Die weitere Aufreinigung des rFVIIa beinhaltet mehrere Chromatografieschritte sowie eine Virusinaktivierung. Das aufgereinigte Produkt wird portioniert und lyophilisiert.

7.1.4.2 Wirksame Bestandteile

Eptacog alfa (aktiviert) ist der rekombinante Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) mit einem Molekulargewicht von ungefähr 50.000 Dalton. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 1,0 mg. Weitere Inhaltsstoffe: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol, Sucrose, Methionin.

Die eingesetzten Hilfsstoffe haben keine pharmakologische Wirkung.

7.1.4.3 Physiologische Funktion und pharmakologische Wirkung

Unter physiologischen Bedingungen zirkuliert nur 1% des FVII in seiner aktiven Form im Blut. Durch Injektion einer pharmakologischen Bolusdosis von rFVIIa wird die FVIIa-Konzentration kurzfristig auf ein Vielfaches der normalen physiologischen Konzentration angehoben, sodass möglichst viele *Tissue Factor* (TF)-Moleküle mit FVIIa komplexieren. Hierdurch wird eine auf den Ort der Verletzung begrenzte Aktivierung des Gerinnungssystems bewirkt. Die supraphysiologische FVIIa-Konzentration im Blut bewirkt auch, dass FVIIa mit geringerer Affinität an aktivierte Thrombozyten anbindet und hier unabhängig von der Anwesenheit von TF den FX zu FXa aktiviert. Die Folge ist eine Beschleunigung und Verstärkung der Thrombinbildung, die in der Lage ist, einen Mangel an Faktor VII, Faktor IXa-VIIIa-Komplex oder Faktor Va-Xa-Komplex zu kompensieren. Damit entsteht ein Aktivierungsweg der Gerinnung unabhängig von einer ausreichenden Aktivität von FIX und/oder FVIII. Die geringere Affinität des FVIIa zu aktivierten Thrombozyten macht eine supraphysiologische (pharmakologische) Dosierung von rFVIIa notwendig, um eine Blutung zu stillen.

FVIIa hat dagegen nahezu keine Affinität zu ruhenden Thrombozyten, was die Tatsache erklärt, dass supraphysiologische Dosen von FVIIa keine relevante systemische Aktivierung der Gerinnung verursachen [63, 64].

7.1.4.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Die Dauer der Haltbarkeit des Fertigprodukts ist 3 Jahre bei Lagerung unter 25 °C. Das Produkt ist in vier Packungsgrößen im Handel: 1 mg, 2 mg, 5 mg und 8 mg. Die Einheiten sind spezifisch für rFVIIa und nicht vergleichbar mit Einheiten anderer Gerinnungsfaktoren. Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Nach Rekonstitution ist rFVIIa bei +2 bis +8 °C 24 Stunden

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

lagerfähig. Die aufgelöste Ampulle ist hingegen nur 1 Stunde bei Raumtemperatur und 24 Stunden bei +2 °C bis +8 °C (im Kühlschrank) lagerbar.

7.1.4.5 Zugelassene Indikation und Dosierungen*

Allgemeiner Hinweis: Voraussetzung für die optimale Wirksamkeit einer rFVIIa-Therapie ist ein Fibrinogenwert von ≥ 1 g/l, eine Thrombozytenzahl ≥ 50.000 (besser ≥ 100.000) $\times 10^9/l$ und ein pH-Wert $\geq 7,2$ [65, 66].

7.1.4.5.1 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern

[Siehe Abschnitt 6.5.3.5.](#)

7.1.4.5.2 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit erworbener Hämophilie

[Siehe Abschnitt 6.5.3.6.](#)

7.1.4.5.3 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann

Bei Patienten mit schweren angeborenen oder durch Allo- oder Autoantikörper erworbenen Thrombopathien und Thrombopenien wurde rFVIIa zur Blutstillung eingesetzt [67]. In Abhängigkeit von der Blutungsintensität und dem Antikörperstatus können Thrombozyten-Konzentrate verabreicht werden.

Bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann und schwerer Blutung soll eine mindestens 3-malige Gabe von rFVIIa (80 bis 120 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$) im Abstand von 2 Stunden erfolgen [68].	1 C+
--	-------------

Bei ausbleibender Behandlung mit rFVIIa wurden trotz primärer Blutstillung deutliche Nachblutungen beobachtet [69].

Es liegen auch einzelne Beobachtungen über positive klinische Erfahrungen mit rFVIIa bei Patienten mit Bernard-Soulier-Syndrom, Storage Pool Disease [70] und Immunthrombozytopenie [61, 67, 71] vor.

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 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ als Bolus indiziert sein.	2 C
---	------------

Häufig sistieren die Blutungen bereits nach 1 bis 2-maliger Gabe.

7.1.4.5.4 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel

Die Untersuchungen an Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel und bekannter Blutungsneigung zeigen, dass prophylaktisch im Allgemeinen bei Aktivitäten $< 10\%$ und rFVIIa therapeutisch bei Blutungen in einer Dosis von 15 bis 30 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ alle 6 Stunden als Bolus verabreicht werden soll, bis die Blutung sistiert. Der Zeitabstand zum nächsten Bolus

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

kann im Verlauf der Therapie abhängig von der Blutungssymptomatik verlängert werden. In vielen Fällen genügt dann eine zweimalige Gabe pro Tag [62, 72].

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+
---	-------------

7.1.4.6 Anwendung außerhalb zugelassener Indikationen (*Off-Label-Use*)*

Bei schweren Blutungen nach stumpfem Trauma wurden signifikante Effekte nach rFVIIa-Gabe (200 µg/kg KG, gefolgt von 2 weiteren Bolusgaben à 100 µg/kg KG nach 1 und 3 Stunden) in einer Placebo kontrollierten Phase II Studie festgestellt: Es kam zu signifikanten Reduktionen des Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate, der Häufigkeit an Massivtransfusionen und der Rate an ARDS im Vergleich zu Placebo. In offenen Studien mit rFVIIa bei massiven Blutungen [65, 73, 74] wurden bei 71 Trauma-Patienten rFVIIa-Dosierungen von 90 bis 140 µg/kg KG (Median) pro Patient bei durchschnittlich 1,6 Bolusgaben verabreicht.

Bei lebensbedrohlichen postpartalen Blutungen führten rFVIIa in einer Reihe von Fällen nach Versagen aller konservativer und chirurgischer Standardbehandlungen zur Blutstillung [75–77], wobei auch eine Hysterektomie vermieden werden konnte. In den meisten Fällen wurden eine oder zwei rFVIIa-Bolusgaben von ca. 20 bis 120 µg/kg KG verabreicht.

Bei Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen führte rFVIIa in einer multizentrischen, prospektiv-randomisierten, Placebo-kontrollierten Untersuchung an blutenden herzchirurgischen Patienten zu einer Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf in Dosierungen zwischen 40 und 80 µg/kg [78]. Zu beachten ist jedoch die höhere Rate an thromboembolischen Komplikationen, so dass rFVIIa in dieser Indikation nur nach ausführlicher Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden sollte.

In Fallberichten und in einer kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen mit schweren standardtherapieresistenten Blutungen, auch bei solchen nach Stammzell- oder Knochenmarktransplantation, rFVIIa eingesetzt [79]. Die mittlere Einzeldosis betrug knapp 90 µg/kg KG. In einer Übersichtsarbeit [80] wird darauf hingewiesen, dass viele Patienten bereits nach der ersten Applikation nicht mehr bluten.

In Einzelfällen kann nach erfolgloser Anwendung anderer prokoagulatorischer Substanzen der Einsatz von rFVIIa bei medikamenteninduzierten (FIIa, FXa Inhibitoren, GP IIb/IIIa-Rezeptorenblocker) lebensbedrohlichen Blutungen in einer Dosierung von 90 bis 120 µg/kg KG pro Bolus erwogen werden [81–83].

7.1.4.7 Unerwünschte Wirkungen

Bei der Anwendung des gentechnisch hergestellten aktivierten Gerinnungsfaktors VII (rFVIIa) besteht das Risiko thromboembolischer Ereignisse. Bei der bisher zugelassenen Indikation Hemmkörper-Hämophilie wurden solche unerwünschten Wirkungen nur sehr selten (< 1:25.000 Standarddosierungen) [84] beobachtet. Entsprechende klinische Studien mit Kindern zeigten auch bei einer Dosierung von 270 µg/kg KG keine erhöhte Rate thromboembolischer Komplikationen im Vergleich zur Standarddosierung [85, 86].

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Bei der Anwendung für Patienten außerhalb der zugelassenen Indikationen sind thromboembolische Ereignisse im arteriellen und venösen Gefäßsystem bzw. in perioperativ oder traumatisch geschädigten Gefäßen aufgetreten. Deshalb muss bei entsprechender Anwendung auf die bekannten Nebenwirkungen von rFVIIa, insbesondere auf die Gefahr thromboembolischer Ereignisse, im Aufklärungsgespräch zwischen Arzt und Patient explizit hingewiesen werden. Für eine Bewertung zum *Off-Label-Use** von rFVIIa bei akuten Blutverlusten wird beispielhaft auf eine Übersichtsarbeit verwiesen [87].

7.1.5 Faktor XIII-Konzentrat

7.1.5.1 Herstellung, Qualitätskriterien

Das Ausgangsmaterial stammt aus gepooltem humanem Plasma. Die Herstellung erfolgt nach dem Verfahren von Cohn/Oncley. Das einzige in Deutschland im Handel verfügbare Präparat wird nach Abtrennung des Kryopräzipitats und Adsorption der Vitamin K-abhängigen Faktoren des Prothrombinkomplexes durch Fällung mit Ethanol gewonnen.

7.1.5.2 Wirksame Bestandteile

Das plasmatische Präparat enthält als wirksamen Bestandteil den fibrinstabilisierenden Faktor XIII, und zwar sowohl die Untereinheit Faktor XIII A (Träger der Aktivität) als auch die Untereinheit Faktor XIII B (Trägerprotein), sowie Humanalbumin, Natriumchlorid und Glukose als Stabilisatoren.

7.1.5.3 Physiologische Funktion

Der aktivierte Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) ist eine Transglutaminase, die in Gegenwart von Kalziumionen Fibrin kovalent quervernetzt und damit mechanisch so stabilisiert, dass ein festes dreidimensionales Fibrinnetz gebildet wird, das die definitive Blutstillung bewirkt. Faktor XIII baut dabei Alpha-2-Antiplasmin und Fibronectin in das Gerinnsel ein, wodurch dieses einerseits vor vorzeitiger Fibrinolyse geschützt ist und zum anderen auch als Leitstruktur für in das Wundgebiet einwandernde Fibroblasten dient. Die Längsvernetzung der Fibrinfäden erfolgt sehr rasch; die Quervernetzung und damit eigentliche mechanische Stabilisierung ist dagegen ein mehrstündiger Prozess. Faktor XIII bindet sich im Blut an Fibrinogen, mehr noch an Fibrin, und wird durch Thrombin aktiviert. Faktor XIII kommt im Plasma, in den Plättchen, aber auch in Geweben vor. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 22 mg/l, die biologische Halbwertszeit 96 bis 120 Stunden. Faktor XIII spielt eine physiologische Rolle bei der Hämostase, der Wundheilung und bei der Erhaltung der Schwangerschaft in den ersten Wochen der Empfängnis.

Die Blutungsneigung korreliert im niedrigen Konzentrationsbereich mit dem Ausmaß des Faktor XIII-Mangels. Patienten mit ausgeprägtem angeborenem Faktor XIII-Mangel neigen insbesondere zu Nabelschnurstumpfblutungen, Wundheilungsstörungen und intrakraniellen Blutungen, Frauen zu habituellen Aborten. Darüber hinaus treten wie bei den Hämophilen Haut-, Schleimhaut-, Weichteil- und Gelenkblutungen auf. Im Allgemeinen kommt es bei angeborenem Mangel und Faktor XIII-Spiegeln über 7% zu keiner spontanen Blutungsneigung. Allerdings wurden vereinzelt bei heterozygoten Patienten mit FXIII-Spiegeln um 50% postoperativ oder nach Traumen schwere Blutungen und Wundheilungsstörungen beobachtet.

Ein erworbener Faktor XIII-Mangel ist nicht selten. Bei persistierenden Blutungen sollte ein erhöhter Umsatz als Ursache in Erwägung gezogen werden, z. B. bei Sepsis, entzündlichen Darmerkrankungen, hämatologischen Systemerkrankungen, erhöhtem Blutverlust oder

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Hyperfibrinolyse. Bei Patienten mit präoperativ bestehender Gerinnungsaktivierung, z. B. Tumorpatienten, kann es intraoperativ zu einem schweren Faktor XIII-Mangel und dadurch bedingten massiven intraoperativen Blutungen kommen [88–90]. Typisch für einen postoperativen Faktor XIII-Mangel sind diffuse Nachblutungen einige Stunden nach OP-Ende bei intraoperativ völlig unauffälliger Blutstillung. Außer schweren Blutungen kann ein erworbener Faktor XIII-Mangel aber auch akute postoperative Wundheilungsstörungen induzieren. Diese treten typischerweise 3 bis 7 Tage nach OP auf. Chronische Wunden, wie z. B. Ulcus cruris oder Dekubitus, können ebenfalls mit einem FXIII-Mangel verknüpft sein.

Extrem selten bilden sich Inhibitoren (Antikörper) beim angeborenen Faktor XIII-Mangel infolge der Substitutionstherapie oder als Autoantikörper [88].

Der Faktor XIII wird durch die Übersichtsteste der Gerinnung Quick und aPTT nicht erfasst, da diese Tests nur den Zeitpunkt des Beginns der Fibrinbildung, aber nicht die Fibrinvernetzung messen. Bei allen Blutungen unklarer Ursache, besonders bei diffusen postoperativen Nachblutungen einige Stunden nach OP-Ende oder bei intraoperativen Blutungen bei Patienten mit Gerinnungsaktivierung, sollte der Verdacht auf FXIII-Mangel diagnostisch abgeklärt werden.

7.1.5.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Das Faktor XIII-Konzentrat soll bei +2 °C bis +8 °C gelagert werden. Die Haltbarkeitsdauer beträgt drei Jahre und ist auf Packung und Behältnis angegeben. Die gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verbraucht werden, da keine Konservierungsmittel zugesetzt sind.

Faktor XIII-Konzentrat: 250 IE/4 ml; 1.250 IE/20 ml

7.1.5.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

Angeborener, schwerer Faktor XIII-Mangel

Wegen der Seltenheit der Erkrankung sind die Erfahrungen begrenzt. Indikationen sind Verhütung und Therapie von Blutungen und Wundheilungsstörungen. Kontrollierte Studien liegen wegen der Seltenheit der angeborenen Defekte nicht vor.

Tab. 7.1.5.5: 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.

Erworbener Faktor XIII-Mangel

Bei großen operativen Eingriffen, z. B. in der Allgemein- und Abdominalchirurgie oder Herzchirurgie, kann es intra- und postoperativ zu einem Verbrauch von FXIII im Rahmen der Blutstillung und Wundheilung kommen [24, 91]. Auch das Ausmaß des FXIII-Abfalls ist mitentscheidend, wobei die kritische Grenze sowohl für Blutungen als auch für Wundheilungsstörungen unklar ist. Bei herzchirurgischen Patienten mit FXIII-Mangel führt

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

die Substitution zu einer signifikanten Reduktion der Drainagevolumina und des Blutbedarfs [92].

Bei Patienten mit präoperativer Gerinnungsaktivierung aufgrund von z. B. Tumorprozessen kann sich der FXIII-Mangel nicht erst postoperativ mit Nachblutungen, sondern bereits intraoperativ manifestieren [89, 90].

Die prophylaktische Gabe von FXIII-Konzentrat nach herzchirurgischen Operationen mit Herz-Lungenmaschine ist nach den Ergebnissen einer multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, prospektiv-randomisierten Studie nicht mit einer Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf assoziiert, wenn kein Mangel an FXIII (Aktivität < 70%) vorliegt [93].

Bei chronischen Wunden, z. B. Ulcus cruris oder Dekubitus, führt die FXIII-Therapie zu einer schnelleren Abheilung [94, 95], wobei die besten Erfahrungen bei der nicht zugelassenen Lokalapplikation bestehen [96].

Bei entzündlichen Darmerkrankungen führt die Substitution von FXIII in einer Pilotstudie [97] zu einer Verminderung der Blutungsneigung und zu einem Rückgang der Schmerzen und der Stuhlfrequenz.

Bei schweren chronischen Leberschäden korrelieren die FXIII-Restaktivitäten mit der Schwere der Zirrhose. Ein niedriger FXIII-Spiegel (< 50%) ist bei Patienten, die zur Transplantation anstehen, ein ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Blutungsrisikos und des Überlebens [98]. In Erwägung zu ziehen ist eine FXIII-Substitution, wenn nach der Basis-Substitution mit Therapeutischem Plasma und anderen Gerinnungsfaktoren die Blutung fortbesteht und die FXIII-Spiegel weiterhin deutlich unter dem Referenzbereich (< 50%) liegen oder wenn es unter den gleichen Bedingungen zu Nachblutungen kommt.

Bei Leukämien und anderen hämatologischen Systemerkrankungen kann es zu einem relevanten FXIII-Mangel kommen. Einerseits zerstört die aus den Leukämiezellen freigesetzte Elastase unspezifisch den Faktor XIII [88], zum anderen wird durch die tumorbedingte Thrombozytopenie ein FXIII-Mangel induziert, weil bei Gesunden etwa die Hälfte des zirkulierenden Gerinnungsfaktors XIII in den Thrombozyten gespeichert ist. Außerdem kann es bei Leukämien zu einer DIC mit erhöhtem Umsatz und Verbrauch der Faktoren und Inhibitoren kommen. Die Blutungsneigung bei Leukämien ist demzufolge multifaktoriell bedingt; die Indikation zur FXIII-Substitution muss im Einzelfall entschieden werden.

Bei Verbrauchskoagulopathien kann ebenfalls ein relevanter FXIII-Mangel entstehen. Bei relevanten Blutungen sollten die verbrauchten Faktoren substituiert werden.

Aktuell wird ein relativer FXIII-Mangel bei Patienten mit spontanem subduralem Hämatom diskutiert, ohne dass prospektive Interventionsstudien vorliegen [99].

Indikationen und Dosierungen

Die Substitution von FXIII hat sich bei schwerem angeborenem Mangel bewährt. Meist ist keine Dauersubstitution, sondern eine bedarfsgerechte Behandlung perioperativ oder bei Blutungen erforderlich [100].

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+
--	-------------

Für die Dosierung des Faktor XIII bei angeborenem Mangel gilt prinzipiell das Gleiche wie für die Faktor VIII- und -IX-Konzentrate:

1 IE/kg KG Faktor XIII führt zu einem Anstieg der Plasmaaktivität um 1 bis 2%.
--

Bei schweren Blutungen sollten 10 bis 20 IE/kg KG täglich bis zur Blutstillung appliziert werden. Präoperativ sind bis zu 35 IE/kg KG oder mehr erforderlich, bis die gewünschten Spiegel erreicht werden. Bei größeren Eingriffen sollte ein Zielbereich > 50% angestrebt werden.

Bei der Langzeitprophylaxe sind wiederholte Injektionen wegen der langen biologischen Halbwertszeit (100 bis 120 Stunden) wesentlich seltener erforderlich als bei den anderen Faktorenmangelzuständen. Im Einzelfall kann auch beim Faktor XIII die Halbwertszeit individuell sehr unterschiedlich sein.

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

Für die Dosierung des Faktor XIII bei erworbenem Mangel gilt:

- ◆ bei Blutungen täglich mindestens 15 bis 20 IE/kg KG bis zur Normalisierung der FXIII-Spiegel bzw. bis zum Blutungsstillstand,
- ◆ bei therapierefraktären Wundheilungsstörungen 3 Tage je 15 bis 20 IE/kg KG (Tag 0, 1 und 3).

Zusammenfassende Bewertungen zur FXIII-Testung:

- ◆ Der FXIII-Spiegel wird durch die Übersichtsteste Quick und aPTT nicht erfasst; bei Verdacht auf FXIII-Mangel sollte der FXIII immer gesondert bestimmt werden.
- ◆ Wenn eine FXIII-Testung nicht zeitnah möglich ist, sollte, besonders bei schweren akuten Blutungen, das Risiko der fortbestehenden Blutung gegen das der FXIII-Blindgabe abgewogen werden.

7.1.5.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Präparates. Bei frischen Thrombosen ist wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung Vorsicht geboten. Bei Langzeitanwendung sollten die Patienten sorgfältig auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden.

7.1.6 Faktor X-Konzentrat

7.1.6.1 Herstellung, Qualitätskriterien

Humaner Faktor X (FX) wird aus Plasmapools isoliert. Ein in Deutschland verfügbares Faktor X-Konzentrat ist hinsichtlich seines FX-Gehaltes standardisiert. Die Angabe der Gerinnungsaktivität erfolgt in Internationalen Einheiten (IE).

7.1.6.2 Wirksame Bestandteile

Das in Deutschland verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil das Proenzym (Zymogen) Faktor X, das zum Prothrombinkomplex gehört.

7.1.6.3 Physiologische Funktion

Der Gerinnungsfaktor X wird Vitamin K-abhängig in der Leber synthetisiert.

7.1.6.3.1 Angeborener Mangelzustand des Faktors X

Angeborener Mangelzustand des FX prädisponiert in Abhängigkeit vom autosomal rezessiv vererbten genetischen Defekt und der damit verbundenen verminderten FX-Aktivität zu Blutungen.

Homozygote Träger eines Mangels an FX sind durch eine stark erniedrigte oder fehlende Aktivität gekennzeichnet, während Heterozygote eine verminderte Aktivität aufweisen. Die Quickwerte können dabei grenzwertig bzw. nur wenig erniedrigt sein.

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

Die Halbwertszeit des FX nach Substitution liegt im Mittel bei 30 Stunden.

7.1.6.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

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

Packungsgrößen sind 250 oder 500 IE, bezogen auf den Faktor X-Gehalt der Präparation.

7.1.6.5 Anwendung*

Allgemein

Nach Auflösen des Lyophilisats wird das FX-Konzentrat sehr langsam intravenös infundiert.

Angeborener Mangelzustand des Faktors X

Faktor X wird bei schwerem angeborenem Faktor X-Mangel prophylaktisch angewendet [101].

Prophylaxe von Blutungen, die durch einen isolierten, angeborenen Faktor X-Mangel verursacht werden konnten.

Behandlung von Blutungen, die durch einen isolierten angeborenen Faktor X-Mangel verursacht werden.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

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.

7.1.6.6 Dosierung:

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere des FX-Mangels, dem Ausmaß der aktuellen Blutung, dem klinischen Zustand und der Blutungshistorie des Patienten ab.

Die unten angegebene Berechnung der erforderlichen Dosis FX beruht auf der empirischen Erkenntnis, dass 1 IE FX pro kg KG die FX-Aktivität im Plasma um ca. 1,6% der normalen Aktivität erhöht.

Die erforderliche Dosis IE wird mit folgender Formel ermittelt:

$$\text{Dosis IE} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor X-Anstieg (IE/dl)} \times 0,5$$

Die Dosis und das Dosierungsintervall sollten sich nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall und dem Labormonitoring richten.

Die Dosierungsintervalle müssen an die Halbwertszeit von FX in der Zirkulation, die 24 bis 48 Stunden beträgt, angepasst werden.

Dementsprechend muss auch die Interpretation des Plasmaspiegels in Kenntnis des Applikationszeitpunktes erfolgen (Spitzenspiegel – Talspiegel).

7.1.7 Fibrinkleber

7.1.7.1 Herstellung, Qualitätskriterien

Das Ausgangsmaterial stammt aus gepooltem humanem Plasma. Die Herstellung erfolgt nach dem Verfahren von Cohn/Oncley.

7.1.7.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile des Fibrinklebers sind Humanfibrinogen, humanes Thrombin, humaner Faktor XIII, ggf. Aprotinin (vom Rind oder synthetisch) und Calciumchlorid [102].

7.1.7.3 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Die Faktorenkonzentrate sollen bei +2 °C bis +8 °C gelagert werden, der Fibrinkleber ggf. auch tiefgefroren. Die Haltbarkeitsdauer ist den Packungsbeilagen zu entnehmen. Die gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verbraucht werden.

Fibrinkleber sind lyophilisiert und tiefgefroren erhältlich.

Trockensubstanzen im Combi-Set:

0,5 ml/1,0 ml/3,0 ml

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Tiefgefrorene Lösungen:

1,0 ml/2,0 ml/4 ml/6 ml/10 ml

7.1.7.4 Anwendung und Dosierung

Fibrinkleber findet in der Chirurgie vielfältig Verwendung. Dabei wird die direkte blutstillende Wirkung des Klebers ausgenutzt. Die Fibrinklebung führt analog zur letzten Stufe der Blutgerinnung zur Polymerisation des Fibrinmonomers durch Zugabe von Thrombinlösung und Calciumchlorid. Zur Stabilisierung dieses Fibringerüsts wird dem Kleber der Fibrinolyseinhibitor Aprotinin zugefügt. Das bei der Klebung entstehende Fibringerüst wird vom Körper vollständig abgebaut. Bei Patienten mit Koagulopathien kann die Fibrinklebung zur Verringerung des Bedarfs an Faktorenkonzentrat führen.

Fibrinkleber werden u. a. bei Operationen zur lokalen Blutstillung von großen blutenden Parenchymflächen und durch Unterspritzen 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 verwendet [86, 103, 104]. Diese Anwendungen basieren auf retrospektiven Untersuchungen.

Die lokale Anwendung von Fibrinkleber könnte bei Patienten zur Blutstillung von großen blutenden Parenchymflächen erfolgen.	2 C
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

7.1.8 Dokumentation

Für Fibrinogen-, PPSB-, Faktor VII-, Faktor XIII-Konzentrate, für Fibrinkleber und für rekombinanten Faktor VIIa besteht eine patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 TFG.

7.2 Inhibitoren

7.2.1 Antithrombin (AT)

7.2.1.1 Herstellung

Humane Antithrombinkonzentrate werden aus großen Pools humanen Plasmas durch Affinitäts- oder Ionenaustausch-Chromatografie und weitere Reinigungsschritte hergestellt [105]. Bezüglich Anforderungen an die Blutspender sowie die Produktqualität wird auf die nationalen und europäischen Gesetze und Richtlinien verwiesen.

7.2.1.2 Wirksame Bestandteile

Der wirksame Bestandteil ist menschliches AT. Als Stabilisatoren können Humanalbumin oder andere Substanzen verwendet werden. Manche Präparate enthalten geringe Mengen an Heparin.

7.2.1.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

AT gehört zur Familie der Serinproteasen-Inhibitoren (SERPINE) und wird in den Leberzellen synthetisiert. Die Synthese ist unabhängig von Vitamin K. Die Konzentration von AT im

menschlichen Plasma beträgt 0,15 bis 0,39 g/l. Die Aktivität, bezogen auf ein Standardhumanplasma, liegt zwischen 80 und 120%. Die biologische Halbwertszeit beträgt 1,5 bis 2,5 Tage. Neben dem frei im menschlichen Plasma zirkulierenden AT ist der überwiegende Teil durch Heparan an die Gefäß-Endothelzellen gebunden.

AT ist der wichtigste Inhibitor von Thrombin und des aktivierten Faktor Xa (FXa). Daneben hemmt es auch in geringerem Ausmaß die aktivierten Gerinnungsfaktoren IX (FIXa), XI (FXIa) und XII (FXIIa) sowie in geringem Ausmaß den aktivierten Faktor VII (FVIIa). Die aktivierten Gerinnungsfaktoren (Proteasen) werden durch AT unter Bildung irreversibler Komplexe, bestehend aus AT und der jeweiligen Protease, gehemmt. Unter physiologischen Bedingungen ist die Affinität von Thrombin zu seinem Substrat, Fibrinogen, höher als zum AT. Die Inaktivierung der aktivierten Gerinnungsfaktoren Thrombin und FXa durch AT ist ein zeitabhängiger Prozess, der in Anwesenheit von Heparin und Heparan exponentiell beschleunigt wird. Heparin und Heparan wirken hierbei als biologische Katalysatoren. Nach Bildung des irreversiblen AT-Proteasen-Komplexes dissoziiert Heparin vom Komplex und steht zur Reaktion mit weiteren AT-Molekülen zur Verfügung.

Neben seiner inhibitorischen Aktivität in der Gerinnung besitzt AT auch entzündungshemmende Eigenschaften.

Durch Bindung von AT an heparinähnliche Glykosaminoglykane auf den Endothelzellen wird die Freisetzung von Prostazyklin aus Endothelzellen gefördert. Diese Prostazyklinausschüttung setzt die Sekretion von Zytokinen aus aktivierten Monozyten bzw. die Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus Granulozyten herab und hemmt die Plättchenadhäsion und -aggregation.

Der **angeborene AT-Mangel** ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die zu einer verminderten AT-Aktivität bei erniedrigter oder normaler AT-Protein-Konzentration führt. Die Prävalenz der Erkrankung wird unterschiedlich angegeben mit 1:5.000 bis 1:40.000.

Erworbener Mangel an AT kann infolge verminderter Synthese, vermehrten Verbrauchs oder durch Verlust entstehen. Eine **verminderte Synthese von AT** ist durch einen akuten oder chronischen Leberparenchymschaden bedingt. Dabei ist jedoch die Synthese von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren meist in gleicher Weise erniedrigt. Ein akutes Leberversagen hingegen führt zu einer drastisch verminderten Synthese. Zusätzlich besteht dann oft auch ein **gesteigerter Verbrauch**. Die Diagnose einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) ist bei schwerem Leberversagen schwierig, weil sowohl die Konzentration der Gerinnungsfaktoren und ihrer Inhibitoren als auch der Fibrinospaltprodukte [106–108] erniedrigt sein kann.

Eine intravasale Aktivierung der Hämostase kann einerseits zu Organperfusionstörungen, andererseits durch den Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, gefolgt von einer reaktiven Hyperfibrinolyse, zu Blutungen führen. Unter der Vorstellung, dass AT die aktivierten, im Gefäßsystem zirkulierenden Gerinnungsfaktoren inhibiert, wurden AT-Konzentrate in Einzelfällen [109–111] und in klinischen Studien [112] eingesetzt mit dem Ziel, die DIC zu unterbrechen und ein Multiorganversagen zu verhindern. In diesen Studien konnten zwar die Dauer der DIC signifikant gesenkt und die Organfunktionen verbessert werden, die Mortalität in den AT-Gruppen war jedoch nicht signifikant reduziert.

Ein **erhöhter Verlust von AT** liegt beim nephrotischen Proteinverlustsyndrom vor. Auch bei Aszites kann ein beträchtlicher Teil des AT aus der Zirkulation in die Aszitesflüssigkeit verschoben werden.

7.2.1.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

AT-Konzentrate können, produktspezifisch unterschiedlich, im Kühlschrank bei Temperaturen zwischen +2 °C und +8 °C oder bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Da die Stabilität des lyophilisierten Produktes der verschiedenen Hersteller unterschiedlich ist, sind die Packungsbeilagen zu beachten. Die gebrauchsfertige Lösung ist umgehend zu verwenden, sofern vom Hersteller keine Stabilitätsdaten für längere Zeiträume vorliegen.

Geläufige Packungsgrößen sind 500 IE, 1.000 IE.

7.2.1.5 Anwendung, Dosierung*

7.2.1.5.1 Indikationen

7.2.1.5.1.1 Angeborener Mangel an AT

Patienten mit angeborenem AT-Mangel können in der Regel effektiv mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. Treten venöse Thromboembolien (VTE) auf, ist nach der Akutbehandlung mit AT und Heparin eine langfristige Behandlung mit oralen Antikoagulanzen erforderlich.

Die nachfolgenden Anwendungen von AT bei Patienten mit angeborenem AT-Mangel in besonderen klinischen Situationen basieren auf klinischen Erfahrungen [113], kontrollierte prospektive Studien fehlen:

- ◆ zur Prophylaxe in Situationen mit hohem Thromboembolierisiko, z. B. Operationen, Schwangerschaft, Wochenbett,
- ◆ zur Optimierung einer Heparintherapie, z. B. bei akuter Thromboembolie,
- ◆ bei Neugeborenen und Säuglingen zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen,
- ◆ bei Neugeborenen und Säuglingen zur Sekundärprophylaxe nach thromboembolischen Ereignissen.
- ◆ Die Antithrombinsubstitution zur Vermeidung von Thromboembolien kann in Situationen erfolgen, die mit erhöhtem venösem Thromboembolie-Risiko einhergehen (z. B. Hüftgelenksarthroplastik).

Ein besonderes Problem stellt die Schwangerschaft bei angeborenem AT-Mangel dar:

Zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen ist bei/während einer Schwangerschaft bei angeborenem AT-Mangel die Prophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin indiziert.

Der hereditäre AT-Mangel ist eine Rarität, daher werden zur Behandlung dieser Patienten keine Empfehlungen in den international beachteten Leitlinien (*American College of Clinical Pharmacy, ACCP, American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*) gegeben. In Konsensdokumenten wird eine Substitution, insbesondere bei therapeutischer Heparinisierung, empfohlen [114].

Wird die Indikation zur Substitution mit AT gestellt, so sollte eine AT-Aktivität im Plasma > 70% aufrechterhalten werden.

Vor einer AT-Substitution sollte eine entsprechende AT-Aktivitätsmessung erfolgen.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Im operativen Bereich sollte die AT-Aktivität über 50% liegen bei:

- ◆ therapeutischer Antikoagulation bei Organersatzverfahren mit extrakorporaler Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, ECMO, Dialyse, LVAD),
- ◆ therapeutischer Antikoagulation auf der Intensivstation,
- ◆ Antikoagulation bzw. Substitution bei Synthesestörung, z. B. Organtransplantation (insbesondere Lebertransplantation).

Die erforderliche AT-Dosis lässt sich wie folgt abschätzen:

Eine Einheit AT/kg Körpergewicht hebt die Antithrombinaktivität um 1 bis 2% an.

7.2.1.5.1.2 Erworbener Mangel an Antithrombin

Die Voraussetzung für eine sinnvolle und wirkungsvolle Therapie mit AT ist in jedem Falle eine klinische und laborchemische Analyse der Hämostase.

Bei gleichzeitig mit der AT-Substitution durchgeführter Heparintherapie ist die Verkürzung der Halbwertszeit von AT zu berücksichtigen. Insbesondere kann die Substitution von AT eine laufende Heparintherapie verstärken, so dass eine überschießende Antikoagulation entstehen kann. Darum sollte eine laboranalytische Überwachung der Heparintherapie mit entsprechenden Labortests erfolgen, z. B. mittels aPTT (unfraktionierte Heparine [UFH]), Anti-Xa-Testung (niedermolekulare Heparine [NMH]).

7.2.1.5.1.2.1 Verminderte Synthese

Tritt bei Patienten mit akutem oder chronischem Leberparenchymschaden eine Blutung auf, die auf einen Mangel an Faktoren II, VII, IX und X zurückgeführt wird, so ist die Gabe von PPSB-Konzentraten indiziert ([siehe Abschnitt 7.2](#)). In Einzelfällen kann hier die gleichzeitige Verabreichung von AT angezeigt sein.

Antithrombin bei Sepsis

Zum Einsatz von AT bei septischen Krankheitsbildern liegen keine validen Studiendaten vor. Demzufolge können keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

7.2.1.5.1.2.2 Gesteigerter Verbrauch von Antithrombin

7.2.1.5.1.2.2.1 Antithrombin bei DIC

Es gibt nur einige kleinere klinische Studien zum Einsatz von AT bei DIC unterschiedlicher Genese [109, 115, 116]. Aufgrund der Daten erscheint bei einem entsprechenden klinischen Bild (zur DIC prädisponierende Grundkrankheit, begleitende Organdysfunktionen und typische Veränderungen der Laborparameter) eine Substitution von AT mit Zielwerten > 70% als gerechtfertigt. Dies wird unterstützt durch die Subgruppenanalyse der AT-Sepsis-Studie [107]. Dies gilt besonders, wenn aufgrund klinisch relevanter Blutungen die Gabe von Gerinnungsfaktoren erforderlich ist. Eine Substitution von AT allein aufgrund von niedriger AT-Aktivität und ohne entsprechende klinische Symptomatik ist nicht gerechtfertigt.

7.2.1.5.1.2.2.2 Antithrombin bei Asparaginase-Therapie

Bei Asparaginase-Therapie ist die Synthese aller Asparaginsäure haltigen Proteine gestört. Gerinnungsspezifisch ist mit einer Verminderung besonders der AT-Spiegel, aber auch der Fibrinogenspiegel zu rechnen. Klinisch kann es bei den betroffenen Patienten zu venösen Thromboembolien bei dominierendem AT-Mangel kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen wird eine Substitution in Abhängigkeit der AT-Spiegel durchgeführt.

7.2.1.5.2 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- ◆ Heparinhaltige AT-Konzentrate bei Patienten mit bekannter heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II,
- ◆ Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf Bestandteile des Präparates.

Hinweis:

Eine Substitutionstherapie mit Antithrombin kann eine laufende Heparintherapie so verstärken, dass eine Blutungsgefahr durch überschießende Heparinwirkung entsteht. Neben einer sorgfältigen klinischen Überwachung sollten entsprechende Laborkontrollen zur Überwachung des Therapieeffektes erfolgen, z. B. aPTT bei UFH, Anti-Xa-Aktivität bei NMH.

7.2.1.6 Unerwünschte Wirkungen

[siehe Kapitel 10](#)

7.2.2 Protein C-Konzentrat

7.2.2.1 Herstellung

Zusammen mit den übrigen Faktoren des Prothrombinkomplexes wird Protein C aus kryopräzipitatarmlen Plasmapools an Ionenaustauscher gebunden. Protein C wird dann aus dem Eluat durch Immunaffinitäts-Chromatografie mit murinen monoklonalen Antikörpern sowie weiteren chromatographischen Schritten in hochreiner Form isoliert.

Während des Herstellungsprozesses wird das Produkt mittels zweier verschiedener Methoden, Behandlung mit Polysorbat 80 und Dampf, virusinaktiviert. Gegen Parvovirus B19 ist das Verfahren zur Abtrennung bzw. Inaktivierung von Viren jedoch nur bedingt wirksam.

7.2.2.2 Wirksame Bestandteile

Das Präparat enthält nicht aktiviertes Protein C sowie Humanalbumin zur Stabilisierung.

7.2.2.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

Das inhibitorisch wirksame Protein C ist der Präkursor einer Serinprotease, des aktivierten Protein C (aPC), und gehört zu den Vitamin K-abhängigen, in den Hepatozyten synthetisierten Glykoproteinen [117].

Nach Bindung von Thrombin an den endothelständigen Thrombomodulin-Rezeptor und Bildung eines Thrombin-Thrombomodulin-Komplexes wird Protein C in aPC überführt. Zusammen mit Protein S katalysiert aPC die Proteolyse der aktivierten Gerinnungsfaktoren V (FVa) und VIII (FVIIIa). Es schaltet dadurch die nachfolgende Aktivierung des Faktors X (FX) sowie des Prothrombins, über die sog. Prothrombinase, ab. Hierdurch werden die Faktor X-Aktivierung und die Thrombinbildung unterbrochen. Die Wechselwirkung von Thrombin mit Thrombomodulin setzt also einen antikoagulatorischen Mechanismus in Gang.

Angeborene Protein-C-Mangelzustände können homozygot oder heterozygot vererbt sein. Die Inzidenz des schweren homozygoten oder doppelt heterozygoten Protein-C-Mangels wird mit 1:500.000 bis 1:750.000 angegeben. Ein heterozygoter Protein-C-Mangel soll in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:200 bis 1:300 vorkommen. Die Diagnose ist wegen des Vorkommens erworbener Protein-C-Mangelzustände (s. u.) und der Breite des Normalbereiches oft schwierig. Bei homozygotem Protein-C-Mangel kann es schon unmittelbar nach der Geburt zu schwersten thrombotischen Entgleisungen, z. B. Purpura

fulminans oder Thrombose arterieller Gefäße (zerebrovaskulär, Netzhaut), kommen. Patienten mit Protein-C-Mangel haben ein hohes Risiko für rezidivierende arterielle und venöse Thrombosen [118, 119]. Bei Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen aus der Gruppe der Kumarine können bei diesen Patienten Hautnekrosen infolge lokaler thrombosierender Prozesse der Hautgefäße auftreten. Solche Hautnekrosen werden durch eine passager überschießende Gerinnung (Hyperkoagulabilität) hervorgerufen, die ihrerseits durch die längeren Halbwertszeiten gerinnungsfördernder Faktoren, gegenüber der sehr kurzen Halbwertszeit von Protein C, bedingt ist. D. h. unter oralen Antikoagulanzen vom Vitamin K-Typ wird Protein C rascher gehemmt als die Faktoren II, VII, IX und X, so dass eine Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichtes eintritt ([siehe Kapitel 6, Abschnitt 6.3.1](#)).

Erworbene Mangelzustände von Protein C können durch vermehrten Verbrauch, eingeschränkte Synthese oder eine Kombination beider Mechanismen entstehen.

Vermehrter Verbrauch findet sich bei DIC, erworbener Purpura fulminans auf dem Boden einer bakteriellen Sepsis (z. B. Meningokokkensepsis) oder Varizelleninfektion, bei schwerer Präeklampsie sowie bei Patienten in der akuten Phase eines HELLP-Syndromes, bei systemischem Lupus Erythematoses (SLE), Colitis ulcerosa und IgG-Paraproteinämie.

Eine **verminderte Synthese** wird bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, die mit hepatozellulären Proteinbiosynthesestörungen einhergehen, unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen vom Vitamin K-Typ (VKA), bei Vitamin K-Mangel sowie unter einer Behandlung mit Asparaginase und Fluorouracil beobachtet. Auch bei gesunden Neugeborenen kann ein Protein C-Mangel infolge reduzierter Synthese bestehen.

Die **Kombination von vermehrtem Verbrauch und verminderter Synthese** findet man in der postoperativen Phase nach Lebertransplantation, bei chronischer Hämodialyse und Krankheitsbildern, die mit einer Verlust- und Verbrauchskoagulopathie einhergehen.

Die Halbwertszeit von Protein C beträgt 4,5 bis 16 Stunden. Bei gesteigertem Verbrauch ist die Halbwertszeit deutlich verkürzt.

7.2.2.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Packungsgrößen mit 500 und 1.000 IE pro Abfüllung sind erhältlich.

7.2.2.5 Indikationen, Anwendung, Dosierung*

7.2.2.5.1 Indikationen

Protein C-Konzentrat ist derzeit zugelassen zur Behandlung der Purpura fulminans und bei kumarininduzierten Hautnekrosen bei Patienten mit schwerem kongenitalen Protein-C-Mangel [120, 121].

Zur Kurzzeitprophylaxe ist Protein C-Konzentrat indiziert bei Patienten mit schwerem, kongenitalen Protein-C-Mangel, wenn eine oder mehrere folgender Bedingungen zutreffen:

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 Kumarintherapie• wenn eine Kumarintherapie allein nicht ausreicht• wenn eine Kumarintherapie nicht möglich ist	1 C
---	------------

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

7.2.2.5.2 Dosierung:

Zu Beginn der Therapie soll eine Aktivität von 100% Protein C angestrebt und für die Dauer der Behandlung Werte über 25% beibehalten werden.

Zur Bestimmung von *Recovery* und Halbwertszeit wird vom Hersteller eine Initialdosis von 60 bis 80 IE/kg KG empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Protein-C-Aktivitätsbestimmung ab (Monitoring). Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses muss die Aktivität vor Beginn der Substitution, dann bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2 x täglich unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Ggf. muss das Messintervall verkürzt werden, da bei akuten thrombotischen Ereignissen wie Purpura fulminans, akuter Thrombose und kumarininduzierter Hautnekrose die Halbwertszeit des Protein C deutlich verkürzt sein kann. Deswegen sollte zu Beginn einer Therapie mit Protein C-Konzentrat die Protein-C-Aktivität wiederholt gemessen und die weitere Dosierung entsprechend angepasst werden.

Nach erfolgter Therapie sind die Patienten, wenn möglich, auf eine langfristige Prophylaxe mit oralen Antikoagulanzen umzustellen. Die Substitutionstherapie mit Protein C-Konzentrat ist so lange weiterzuführen, bis eine stabile Antikoagulation erreicht ist.

7.2.2.5.3 Art der Anwendung

Protein C-Konzentrat wird nach Auflösen in aqua ad iniectabilia als intravenöse Injektion verwendet. Das Produkt ist unmittelbar nach der Rekonstitution zu verbrauchen. Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen!

Protein C-Konzentrat wird mit einer Injektionsgeschwindigkeit von max. 2 ml/min verabreicht. Bei Kindern mit einem KG von < 10 kg sollte die Injektionsgeschwindigkeit nicht mehr als 0,2 ml/kg/min betragen.

7.2.2.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe des Präparates, gegen Mausproteine oder Heparin.

7.2.2.7 Unerwünschte Wirkungen

[siehe Kapitel 10](#)

7.2.3 C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat

7.2.3.1 Herstellung

Das C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Konzentrat wird aus kryopräzipitatarmem Plasma durch Adsorption und Ionenaustausch-Chromatografie gewonnen. Das Präparat liegt in lyophilisierter Form vor. In Deutschland sind zwei C1-INH-Konzentrate aus Plasma und ein rekombinantes Konzentrat zugelassen.

7.2.3.1.1 Qualitätskriterien

Zur Elimination und Inaktivierung von Viren werden in Deutschland zugelassene C1-INH-Konzentrate neben mehreren Reinigungsschritten auch einem Pasteurisierungsschritt unterzogen.

7.2.3.2 Wirksame Bestandteile

Der wirksame Bestandteil des Präparates ist menschlicher C1-Esterase-Inhibitor, der aus Plasma oder rekombinant hergestellt wird.

7.2.3.3 Physiologische Funktion

C1-INH ist ein Akutphasenprotein. Die Konzentration in normalem menschlichem Plasma beträgt 240 bis 270 mg/l. Definitionsgemäß entspricht die Aktivität in 1 ml frischem Zitratplasma einer Internationalen Einheit (1 IE). Bei Infektionen kann der Spiegel bis auf das Zweifache ansteigen.

Außer im Plasma ist C1-INH auch in der Plazenta, in Leberzellen, in Monozyten und in Thrombozyten nachweisbar.

Der therapeutische Effekt von C1-INH-Konzentrat entsteht durch Substitution der fehlenden Inhibitoraktivität und führt somit zur Blockade der angestoßenen Kaskaden.

C1-INH hemmt den klassischen Weg der Aktivierung des Komplementsystems durch Inaktivierung der enzymatisch aktiven Komponenten C1s und C1r, wobei die Enzyme einen molekularen 1:1-Komplex mit dem Inhibitor bilden. Eine weitere biologische Funktion des C1-INH ist die Blockade der Kontaktaktivierung durch Hemmung des aktivierten Gerinnungsfaktors XII (FXIIa) und seiner Kofaktoren. Neben Alpha-2-Makroglobulin ist C1-INH damit der wichtigste körpereigene Hemmstoff von Kallikrein im Plasma.

Pharmakologische Daten bei Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) zeigten eine Streubreite der Halbwertszeit von 1,1 bis 12,4 Tagen. Die mittlere In-vivo-Recovery-Rate betrug bei diesen Patienten 82%. Nach Applikation des Präparates erreichte die messbare C1-INH-Aktivität nach ca. einer Stunde das Maximum. Bei Gabe von 1 IE/kg KG steigt die Aktivität, abhängig von der individuellen klinischen Situation, um 1 bis 3% an. Die mediane Halbwertszeit bei Patienten betrug je nach Produkt 36 bis 56 Stunden.

7.2.3.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Das Präparat ist bei +2 °C bis +25 °C aufzubewahren; die Verwendbarkeitsdauer beträgt 30 Monate. Das gelöste Präparat ist sofort zu verbrauchen.

7.2.3.5 Indikationen, Anwendung, Dosierung*

7.2.3.5.1 Indikationen

7.2.3.5.1.1 Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

Beim angeborenen, autosomal dominant vererbten Mangel an C1-INH kann es zu länger andauernden Schwellungen vor allem im Magen-Darm-Trakt, im Kopf-Hals-Bereich oder am gesamten Integument, besonders auch an Händen und Füßen kommen. Auch Genitalödeme einschließlich Paraphimose treten auf. Glottisödeme können durch Verlegung der Atemwege akute, lebensbedrohliche Erstickungsanfälle auslösen [122].

Laboranalytisch findet sich bei Patienten mit HAE Typ I eine Verminderung von C1-INH-Aktivität und -Antigen, bei Patienten mit Typ II HAE eine Verminderung der C1-INH-Aktivität bei normalem oder erhöhtem Antigen (funktioneller Defekt).

Die Differenzialdiagnose eines Patienten mit einem Angioödem ist wichtig, weil die sehr unterschiedlichen pathobiochemischen Ursachen entsprechend biochemisch-pharmakologisch behandelt werden müssen [123].

Ein deutlicher Anstieg der Bradykininkonzentration im Plasma während akuter Attacken lässt sich sowohl bei Patienten mit HAE als auch bei Patienten mit erworbenem Angioödem

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

(*acquired angioedema*, AAE) beobachten. Unter Infusion von C1-Esterase-Inhibitor konnte ein baldiges Absinken der erhöhten Bradykininkonzentration festgestellt werden [124].

In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit eines C1-INH-Konzentrates zur Behandlung des HAE Typ I und II nachgewiesen [125, 126]. Die prophylaktische Gabe eines dampfbehandelten C1-INH-Konzentrates führte zu einem statistisch signifikant niedrigeren täglichen Symptom-Score. Während akuter HAE-Attacken war das Intervall bis zur Besserung der Symptome in der mit C1-INH-Konzentrat behandelten Patientengruppe signifikant kürzer als in der Placebogruppe (55 vs. 563 Minuten) [126, 127]. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie bestätigt [125].

C1-INH-Konzentrat kann bei akuten Schüben von Angioödem, aber auch zur Prophylaxe vor Operationen eingesetzt werden [128–132].

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+
--	-------------

Zur Dauerprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat liegen bisher nur wenige Daten vor [126]. Die Frage, wie eine Dauerprophylaxe oder Bedarfstherapie mit C1-INH-Konzentrat zu bewerten sind, ist z. Zt. Gegenstand klinischer Untersuchungen.

7.2.3.5.1.2 Erworbenes Angioödem

Erworbene Mangelzustände an C1-Esterase-Inhibitor (*acquired angioedema*, AAE) sind selten. Sie kommen bei lymphoproliferativen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder malignen Tumoren und im Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter Medikamente, wie z. B. ACE-Hemmern vor (AAE Typ I), vereinzelt jedoch auch ohne eine solche Grunderkrankung (AAE Typ II mit Autoantikörpern gegen C1-INH) vor und treten meist erst nach dem 40. Lebensjahr auf [133].

Die klinischen Symptome des AAE sind mit denen des HAE vergleichbar. Schweregrad und die Häufigkeit der Attacken variieren meist mehr als beim angeborenen Mangel. Therapeutisch sollte, falls bekannt, zunächst die Grunderkrankung behandelt werden.

Patienten mit erworbenem Angioödem und mit schweren oder lebensbedrohlichen Attacken oder vor operativen Eingriffen sind erfolgreich mit C1-INH-Konzentrat analog zur Therapie bei Patienten mit HAE behandelt worden [133–137]. Bei Patienten, bei denen Antikörper gegen den C1-INH nachweisbar sind (meist AAE Typ II), kann die Wirkung durch eine rasche Inaktivierung des zugeführten C1-INH abgeschwächt sein oder völlig fehlen [133–137]. Unter einer Dauertherapie mit C1-INH-Konzentrat bei erworbenem Mangel kann daher die zunächst gebesserte klinische Symptomatik unter Umständen im Verlauf wieder zunehmen [135].

C1-INH-Konzentrat ist eine von vier „first-line-Optionen“ (+ rekombinantes humanes C1-INH, Icatibant (Bradykinin B2-Antagonist), Ecallantid (rekombinanter Plasma Kallikrein Inhibitor) bei einer akuten Attacke [123].

Zur Behandlung des erworbenen Angioödems Typ I und II kann die Gabe von C1-Inhibitor erfolgen. Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im *Off-Label* erfolgen ([vgl. Abschnitt 0.4](#)).

7.2.3.5.2 Dosierung:

7.2.3.5.2.1 Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

Therapie des akuten Schubes und zur Prophylaxe vor Operationen (zugelassene Indikation): Die Einzeldosis des C1-INH-Konzentrates beträgt 15 bis 30 IE/kg KG. Dies entspricht bei Kindern meist 500 bis 1.000 IE und bei Erwachsenen 1.000 bis 2.000 IE des C1-INH-Konzentrates (s Fachinformation).

Bei lebensbedrohlichen Schwellungen wie Larynxödemen sollte initial die höhere Dosis verabreicht werden. Falls sich der Zustand des Patienten nicht innerhalb weniger Stunden bessert oder die Wirkung nicht anhält, sollten weitere 500 bis 1.000 IE verabreicht werden. Während des akuten Schubes kann der Bedarf an C1-INH durch einen erhöhten Verbrauch gesteigert sein.

Dosierung:

- ◆ Kontinuierliche prophylaktische Gabe vor und während Operationen: Untersuchungen bei Erwachsenen mit HAE während operativer Eingriffe mit kontinuierlicher Substitution von C1-INH-Konzentrat zeigten, dass nach Bolusgabe von 1.000 IE mit nachfolgender Infusion von 0,5 bis 1 IE/kg KG/Stunde die C1-INH-Aktivität im Normbereich gehalten werden konnte und es zu keinen HAE-typischen Symptomen kam. Vorteile sind gleichbleibendere C1-INH-Aktivitätsspiegel und ein geringerer Konzentratverbrauch [138].
- ◆ Dauerprophylaxe:
Die Gabe von 25 IE/kg KG C1-INH-Konzentrat jeden 3. Tag führte zu einem statistisch signifikanten niedrigeren Symptom-Score im Vergleich zur Placebogruppe [23]. Vorläufige Daten zeigen, dass mit einer Dosis von 500 bis 1.000 IE C1-INH-Konzentrat zwei- bis dreimal pro Woche eine Attackenfreiheit oder deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit erreicht werden kann [138, 139].

7.2.3.5.2.2 Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)*

Zum Einsatz von C1-INH-Konzentrat beim erworbenen Angioödem liegen nur wenige Daten vor. Eine Therapie mit C1-INH-Konzentrat kann bei akuten oder lebensbedrohlichen Angioödemem oder als Prophylaxe vor operativen Eingriffen in einer Dosierung wie beim angeborenen Mangel versucht werden.

Wichtiger Hinweis:

Bei Vorliegen von Autoantikörpern gegen C1-INH (meist AAE Typ II) kann die therapeutische Wirkung des C1-INH-Konzentrates abgeschwächt sein oder völlig fehlen. In einem Teil der Fälle wurde mit sehr hohen Dosen des C1-INH-Konzentrates noch eine therapeutische Wirkung erzielt, bei einigen Fällen war der Einsatz des C1-INH-Konzentrates jedoch ohne therapeutische Wirkung [128, 133, 134, 136].

7.2.3.5.3 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Kontraindikationen sind bisher nicht bekannt.

7.2.3.6 Unerwünschte Wirkungen

[siehe Kapitel 10](#)

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

7.2.4 Dokumentation

Für Inhibitoren besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG.**

7.3 Literatur

1. Nowak-Göttl U, Limperger V, Kenet G, et al.: Developmental hemostasis: A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 67: 2–13.
2. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM: Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006; 4(7): 1634–7.
3. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al.: The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593–628.
4. Casini A, Brungs T, Lavenu-Bombled C, Vilar R, Neerman-Arbez M, Moerloose P de: Genetics, diagnosis and clinical features of congenital hypodysfibrinogenemia: a systematic literature review and report of a novel mutation. *J Thromb Haemost* 2017; 15(5): 876–88.
5. Menegatti M, Peyvandi F: Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019; 133(5): 415–24.
6. Bonik K, Rode MD, Broder M: Therapie von Fibrinogenmangelzuständen. *Hamostaseologie* 1996; 16(03): 194–9.
7. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al.: Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci* 2005; 32(3): 247–53.
8. Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, et al.: Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 3: 137–42.
9. Schopen G, Bonik K, Rosenkranz G: Fibrinogensubstitution mit Haemocompletan HS. *Hamostaseologie* 1994; 14(03): 140–8.
10. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9(1): 1–23.
11. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al.: Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93(6): 1101–7.
12. Fenger-Eriksen C, Anker-Møller E, Heslop J, Ingerslev J, Sørensen B: Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005; 94(3): 324–9.
13. Fries D, Streif W, Haas T, Kühbacher G: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39(12): 745–50.
14. Hardy J-F, Moerloose P de, Samama M: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004; 51(4): 293–310.

** Die Einordnung von rekombinant hergestelltem aktiviertem 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.

15. Spahn DR, Rossaint R: Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005; 95(2): 130–9.
16. Schroeder S, Wichers M, Lier H: Diagnostik und Therapie von komplexen Gerinnungsstörungen in der operativen Intensivmedizin. *Anaesthesiologie und Intensivmedizin* 2003; 44(10): 668–79.
17. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al.: Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014; 124(11): 1727–36.
18. Glasmacher A, Kleinschmidt R, Unkrig C, Mezger J, Scharf RE: Coagulation Disorders Induced by L-Asparaginase: Correction with and without Fresh-Frozen Plasma. *Transfus Med Hemother* 1997; 24(3): 138–43.
19. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81(2): 360–5.
20. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bünger R: Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* 1996; 83(3): 459–65.
21. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80(2): 336–42.
22. Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96(6): 770–3.
23. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al.: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987; 67(3): 365–8.
24. Scharrer I: Leberzirrhose und Gerinnungsstörungen. *Hämostaseologie* 2005; 25(02): 205–8.
25. Lisman T, Porte RJ: Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116(6): 878–85.
26. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al.: EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66(5): 1047–81.
27. Kolben M, Graeff H: Hämostaseologische Störungen während der Schwangerschaft und Geburt: Pathogenese, Diagnose und Therapie. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (eds.): *Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998; 509–521.
28. Pfanner G, Kilgert K: Geburtshilfliche Blutungskomplikationen. *Hämostaseologie* 2006; 26(S 01): 56–63.
29. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Federführung): S2k Leitlinie Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie: AWMF Registernummer 015-063. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-063l_S2k_Peripartale_Blutungen_Diagnostik_Therapie_PPH_2016-04.pdf (last accessed on 21 August 2019).
30. Hiippala ST: Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(8): 743–6.
31. Agarwal S, Johnson RI, Shaw M: A comparison of fibrinogen measurement using TEG(®) functional fibrinogen and Clauss in cardiac surgery patients. *Int J Lab Hematol* 2015; 37(4): 459–65.
32. Fabbro M, Gutsche JT, Miano TA, Augoustides JG, Patel PA: Comparison of Thrombelastography-Derived Fibrinogen Values at Rewarming and Following Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg* 2016; 123(3): 570–7.
33. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al.: Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'

- Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(3): 304–26.
34. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
 35. Mace H, Lightfoot N, McCluskey S, et al.: Validity of Thromboelastometry for Rapid Assessment of Fibrinogen Levels in Heparinized Samples During Cardiac Surgery: A Retrospective, Single-center, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30(1): 90–5.
 36. Grottke O, Rossaint R, Henskens Y, van Oerle R, Cate H ten, Spronk HMH: Thrombin generation capacity of prothrombin complex concentrate in an in vitro dilutional model. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e64100.
 37. Hellstern P, Halbmayr WM, Köhler M, Seitz R, Müller-Berghaus G: Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1): S3-6.
 38. Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998; 80(3): 399–402.
 39. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, et al.: Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(10): 1105–10.
 40. Grundman C, Plesker R, Kusch M, et al.: Prothrombin overload causes thromboembolic complications in prothrombin complex concentrates: in vitro and in vivo evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94(6): 1338–9.
 41. Lavenne-Pardonge E, Itegwana MA, Kalaaï M, et al.: Emergency reversal of oral anticoagulation through PPSB-SD: the fastest procedure in Belgium. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57(2): 121–5.
 42. Römisch J, Bonik K, Müller HG: Comparative in vitro investigation of prothrombin complex concentrates. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24(2): 175–81.
 43. Ostermann H, Heymann C von: Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal in acute bleeding settings: efficacy and safety. *Expert Rev Hematol* 2019; 12(7): 525–40.
 44. Scherer RU, Giebler RM: Perioperative Gerinnungsstörungen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39(7): 415-43; quiz 444-6.
 45. Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147–56.
 46. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al.: Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e152S-e184S.
 47. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO: Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14(5): 458–61.
 48. Evans G, Luddington R, Baglin T: Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; 115(4): 998–1001.
 49. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S: Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 619–24.

50. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle C-E: Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 121(1): 9–16.
51. Steiner T, Poli S, Griebe M, et al.: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 566–73.
52. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al.: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11): 1234–43.
53. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, et al.: Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385(9982): 2077–87.
54. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al.: Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018; 118(5): 842–51.
55. Piran S, Gabriel C, Schulman S: Prothrombin complex concentrate for reversal of direct factor Xa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedure: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45(4): 486–95.
56. Grottke O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R: Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen: Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2013; 62(3): 213-16, 218-20, 222-4.
57. Blauhut B: Indications for prothrombin complex concentrates in massive transfusions. *Thromb Res* 1999; 95(4 Suppl 1): S63-9.
58. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Polytrauma/Schwerer Verletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
59. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, et al.: Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106(3): 429–38.
60. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Siegal DM, et al.: Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016; 116(5): 879–90.
61. Virchis A, Hughes C, Berney S: Severe gastrointestinal haemorrhage responding to recombinant factor VIIa in a Jehovah's Witness with refractory immune thrombocytopenia. *Hematol J* 2004; 5(3): 281–2.
62. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J: Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII -- a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12(1): 19–27.
63. Hedner U, Erhardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42(1): 114–24.
64. Jurlander B, Thim L, Klausen NK, et al.: Recombinant activated factor VII (rFVIIa): characterization, manufacturing, and clinical development. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(4): 373–84.
65. Martinowitz U, Michaelson M: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 640–8.

66. Vincent J-L, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding- a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4): R120.
67. Heuer L, Blumenberg D: Management of bleeding in a multi-transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(4): 287-90.
68. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (Federführung): S2k Leitlinie Therapie angeborener thrombozytärer Erkrankungen. AWMF Register--Nummer 086-004. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-004l_S2k_Therapie-angeborener-thrombozytaerer-Erkrankungen_2020-05.pdf (last accessed on 19 May 2020).
69. Poon M-C, D'Oiron R, Depka M von, et al.: Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost* 2004; 2(7): 1096-103.
70. Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R: The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 2003; 121(3): 477-81.
71. Culić S: Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; 120(5): 909-10.
72. Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, Tange MR, Fredberg U, Snejpen O: Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia* 1997; 3(3): 215-8.
73. Grounds RM, Seebach C, Knothe C, et al.: Use of recombinant activated factor VII (Novoseven) in trauma and surgery: analysis of outcomes reported to an international registry. *J Intensive Care Med* 2006; 21(1): 27-39.
74. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al.: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59(1): 8-15; discussion 15-8.
75. Hollnberger H, Gruber E, Seelbach-Goebel B: Major post-partum hemorrhage and treatment with recombinant factor VIIa. *Anesth Analg* 2005; 101(6): 1886-7.
76. Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, Moerloose P de: Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG* 2004; 111(3): 284-7.
77. Ahonen J, Jokela R: Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94(5): 592-5.
78. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al.: Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation* 2009; 120(1): 21-7.
79. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, et al.: Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost* 2005; 3(9): 1935-44.
80. Franchini M, Veneri D, Lippi G: The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(12): 729-35.
81. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al.: Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106(20): 2550-4.
82. Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M: Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med* 2005; 63(5): 184-6.

83. Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T: Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost* 2002; 87(2): 355–6.
84. Abshire T, Kenet G: Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 899–909.
85. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U: A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 450–5.
86. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtson E, Abrams ZS, Kenet G: Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95(4): 600–5.
87. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D: Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1791–800.
88. Egbring R, Seitz R, Kröniger A: Faktor XIII-Mangelkrankungen: Klinik und Therapie. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (eds.): *Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg 1999; 299–303.
89. Korte W: Fibrinmonomer und Faktor XIII. *Hamostaseologie* 2017; 26(S 01): 30-35.
90. Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, et al.: Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 2004; 99(5): 1564-9; table of contents.
91. Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, et al.: Factor XIIIa and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12(2): 101–8.
92. Gødje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünwald M, Mair H: Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(1): 26–33.
93. Karkouti K, Heymann C von, Jespersen CM, et al.: Efficacy and safety of recombinant factor XIII on reducing blood transfusions in cardiac surgery: a randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(4): 927–39.
94. Becker S, Burkard D, Weidt F, Röhl K: Die Auswirkung von Plasmatransglutininase (FXIII) auf die Wundheilung bei komplizierten Dekubitusulzera Querschnittsgelähmter. *ZfW* 2002(7): 137–40.
95. Wozniak G, Dapper F, Alemany J: Factor XIII in ulcerative leg disease: background and preliminary clinical results. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(5): 445–50.
96. Morschheuser T, Witt J, Danne M, Kremer P: Lokale Faktor-XIII-Applikation bei großflächigen, stark sekretierenden Hautläsionen – Ein Fallbericht. *ZfW* 2003(8): 138–9.
97. Lorenz R, Born P, Classen M: Substitution von Faktor-XIII-Konzentrat bei therapieresistenter Colitis ulcerosa. *Med Klin* 1994(89): 534–7.
98. Tacke F, Fiedler K, Depka M von, et al.: Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2006; 26(2): 173–81.
99. Bosche B, Kraus B, Molcanyi M: Spontaneous subdural hematomas particularly with a decreased coagulation factor XIII activity require follow-ups of the neuroradiological diagnostic. *Neuroradiology* 2017; 59(4): 323–4.
100. Nugent DJ: Prophylaxis in rare coagulation disorders - factor XIII deficiency. *Thromb Res* 2006; 118 Suppl 1: S23-8.
101. Austin SK, Kavakli K, Norton M, Peyvandi F, Shapiro A: Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency. *Haemophilia* 2016; 22(3): 419–25.

102. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Core SPC for plasma derived fibrin sealant products. CPMP/BPWG/153/00 2004.
103. Radosevich M, Goubran HA, Burnouf T: Fibrin Sealant: Scientific Rationale, Production Methods, Properties, and Current Clinical Use. *Vox Sang* 1997; 72(3): 133–43.
104. Schwab R, Willms A, Kröger A, Becker HP: Less chronic pain following mesh fixation using a fibrin sealant in TEP inguinal hernia repair. *Hernia* 2006; 10(3): 272–7.
105. Commission of the European Communities: Core SPC Antithrombin III 1992(163-167).
106. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al.: Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24(7): 663–72.
107. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al.: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006; 4(1): 90–7.
108. Kreuz W, et al.: Therapy of Acquired Antithrombin III Deficiency in Childhood. *Biol Clin Haematol* 1987(9, Suppl. 1): 105–11.
109. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997; 8(5): 328–34.
110. Warren BL, Eid A, Singer P, et al.: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(15): 1869–78.
111. Redens TB, Leach WJ, Bogdanoff DA, Emerson TE: Synergistic protection from lung damage by combining antithrombin-III and alpha 1-proteinase inhibitor in the E. coli endotoxemic sheep pulmonary dysfunction model. *Circ Shock* 1988; 26(1): 15–26.
112. Baudo F, Caimi TM, Cataldo F de, et al.: Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998; 24(4): 336–42.
113. Bucur SZ, Levy JH, Despotis GJ, Spiess BD, Hillyer CD: Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* 1998; 38(5): 481–98.
114. James AH, Bates SM, Bauer KA, et al.: Management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Res* 2017; 157: 41–5.
115. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J: Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104(3): 882–8.
116. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; 10(2): 90–6.
117. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314(20): 1298–304.
118. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH: Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983; 2(8360): 1165–8.
119. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68(5): 1370–3.
120. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Ceprothin. CPMP/1382/01.

121. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jäger G, Kreuz W: Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(6): 537–41.
122. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356(9225): 213–7.
123. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al.: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8): 1575–96.
124. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A: Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351(9117): 1693–7.
125. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al.: A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38(6): 540–9.
126. Waytes TA, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996(334): 1630–4.
127. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Federführung): S1 Leitlinie Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. AWMF Registernummer 061 - 029. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-029_S1_Hereditaeres-Angiooedem-durch-C1-Inhibitor-Mangel_2019-01.pdf (last accessed on 16 August 2019).
128. Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71(4): 206–15.
129. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al.: Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): S51-131.
130. Cicardi M, Agostoni A: Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1666–7.
131. Kreuz W, Fischer D, Martinez-Saguer I: C1-esterase inhibitor substitution in hereditary angioedema. *Biomedical Progress* 1999(12): 1–7.
132. Mohr M, Pollok-Kopp B, Götze O, Buchardi H: Die Anwendung eines C1-Inhibitorkonzentrats zur operativen Kurzzeitprophylaxe bei zwei Patienten mit hereditärem Angioedem. *Der Anaesthesist* 1996; 45(7): 626–30.
133. Heymann WR: Acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(4): 611–5.
134. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M: Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest* 1989; 83(6): 1794–9.
135. Bork K, Witzke G: Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(3): 677–82.
136. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A: Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. *Am J Med* 1993; 95(2): 169–75.
137. Späth PJ, Wüthrich B: Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (Hrsg.); 335–410.
138. Martinez-Saguer I, Heller C, Kreuz W: Continuous infusion of a pasteurized C1-inhibitor concentrate in patients with severe hereditary angioedema (HAE). *Eur J Ped* 1999(158, Suppl. 3): 213–4.
139. Martinez-Saguer I, Heller C, Fischer D, Escuriola-Ettingshausen C, et al.: Prophylactic treatment with pasteurized C1-inhibitor in hereditary angioedema (HAE) – A prospective 32 month follow-up. *Blood* 1999(94): 233a.

8	Humane Immunglobuline und Sera	190
8.1	Immunglobuline	190
8.1.1	Herstellung	190
8.1.1.1	Qualitätskriterien	190
8.1.2	Wirksame Bestandteile	190
8.1.2.1	Immunglobuline zur subkutanen/intramuskulären Injektion (scIg/imIg) oder zur intravenösen Injektion (ivIg)	190
8.1.2.2	Spezifische Immunglobuline (Hyperimmunglobuline)	191
8.1.3	Physiologische Funktion	191
8.1.4	Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen	192
8.1.5	Indikation, Anwendung, Dosierung*	192
8.1.5.1	Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)	192
8.1.5.2	Immunglobuline zur subkutanen oder intramuskulären Injektion (sc/imIg)	192
8.1.5.3	Indikationen für eine Immunglobulin-Substitution bei Antikörpermangelerkrankungen	193
8.1.5.3.1	Immunglobulin-Substitution bei primären Immundefekten (PID)	193
8.1.5.3.2	Immunglobulin-Substitutionen bei sekundärem Antikörpermangel	194
	HIV-Infektion des Säuglings und Kleinkindes	195
8.1.5.4	Indikationen für den immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Effekt von Immunglobulin-Gaben	195
8.1.5.4.1	Immunglobulin-Gaben bei zugelassenen Indikationen (Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten unbekannter Ätiologie)	196
	Immunthrombozytopenie (ITP)	196
	Kawasaki-Syndrom (KS)	197
	Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	197
	Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	197
	Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	198
	Sepsis, septischer Schock und Toxic Shock Syndrom (TSS)	198
8.1.5.4.2	Immunglobulin-Gaben bei nicht zugelassenen, aber etablierten, absehbaren oder Einzelfall-Indikationen (Off-Label-Use bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten unbekannter Ätiologie, Organtransplantationen)	199
	Fetale und Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT), pränatale Behandlung	199
	Neonatale Hämochromatose (NH)	200

Morbus hämolyticus fetalis und neonatorum (HDN)	200
Posttransfusionelle Purpura (PTP)	201
HIV-assoziierte Thrombozytopenie	201
Hämolytische Transfusionsreaktionen	201
Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)	202
Evans Syndrom	202
Autoimmun-Neutropenie	203
Pure Red Cell Anämie (PRCA) inkl. Parvovirus B19 Aplasie	203
Sekundäres hämophagozytisches Syndrom/Makrophagenaktivierungs-Syndrom	203
Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) und Thrombotisch-Thrombozytopenische-Purpura (TTP)	204
Gerinnungsfaktorinhibitor	204
Persistierende Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	205
Organtransplantation und -Abstoßung	205
Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)	206
Bullöse Hauterkrankungen	207
Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Einschlusskörpermyositis (IBM)	207
Myasthenia gravis (MG) und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)	207
Rezidivierend remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	208
Sonstige seltene neurologische Erkrankungen mit Off-Label-Use von Immunglobulinen	209
Sonstige, seltene Erkrankungen mit Off-Label-Use von Immunglobulinen	210
8.1.5.5 Indikationen für spezifische (angereicherte) Immunglobuline	210
8.1.5.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	211
8.1.6 Unerwünschte Wirkungen	212
8.1.7 Dokumentation	212
8.2 Sera	213
8.2.1 Allogene Serumaugentropfen	213
8.3 Literatur	213

8 Humane Immunglobuline und Sera

8.1 Immunglobuline

8.1.1 Herstellung

Humane Immunglobuline (Ig) werden mittels verschiedener Verfahren (enzymatische und/oder chemische sowie chromatografische Behandlungen und Filtrationsverfahren) aus menschlichem Plasma hergestellt [1–8]. Spenderselektion, schonende Separationsverfahren und effektive Schritte zur Inaktivierung resp. Entfernung von umhüllten und nicht umhüllten Viren sind die für Qualität, Verträglichkeit und Unbedenklichkeit entscheidende Parameter. Subkutan oder intramuskulär (sc/imIg) und intravenös (ivIg) zu verabreichende Präparate unterscheiden sich in Herstellung, Proteinkonzentration und Verträglichkeit; die vorgeschriebene Applikationsart ist daher streng einzuhalten.

8.1.1.1 Qualitätskriterien

Die Herstellung erfolgt aus einem Pool von mindestens 1.000 gesunden Spendern. Das Produkt darf keine Infektion übertragen und muss bei einer Proteinkonzentration von 50 bis 120 g/l (ivIg) bzw. 160 g/l, 165 g/l und 200 g/l (scIg) definierte antivirale und antibakterielle Antikörper in einer gegenüber dem Ausgangsmaterial um mehr als Faktor 3 (ivIg) bzw. den Faktor 10 (scIg) erhöhten Konzentration enthalten. Für ivIg-Präparate werden eine definierte Verteilung von IgG-Subklassen und die Fc-Funktionen nativer Immunglobuline gefordert. Der Anteil monomerer und dimerer IgG-Moleküle muss für ein normales ivIg Präparat mindestens 90%, der an Polymeren und Aggregaten darf höchstens 3% betragen. IvIg-Präparate müssen mindestens 0,5 IE Anti-HBs-Antikörper pro Gramm Immunglobulin enthalten. Bei IgM angereicherten ivIg handelt es sich um Präparate, welche durch die Anreicherung eine andere Molekülgrößenverteilung als ein normales Immunglobulin vom Menschen aufweisen [1, 4, 5, 7–9].

8.1.2 Wirksame Bestandteile

Wirksame Bestandteile humaner Immunglobulinpräparate sind spezifische Antikörper, die für prophylaktische oder therapeutische Indikationen eingesetzt werden können.

Immunglobulinzubereitungen werden in lyophilisierter Form oder in stabilisierter Lösung angeboten und enthalten als Stabilisatoren Albumin, Aminosäuren (Glycin, Prolin, Isoleucin), diverse Zucker (Glukose, Fruktose, Sorbitol, Maltose) oder Nikotinamid in teilweise hoher Konzentration [1, 7–9].

8.1.2.1 Immunglobuline zur subkutanen/intramuskulären Injektion (scIg/imIg) oder zur intravenösen Injektion (ivIg)

Die Qualitätskriterien für Immunglobuline (scIg, imIg und ivIg) sind im Europäischen Arzneibuch festgelegt [4]. Die meisten verfügbaren Präparate enthalten mehr als 90% monomeres IgG 1 bis 4 und nur geringfügige IgM- und IgA-Molekülmengen. Ein speziell hergestelltes ivIg-Präparat enthält 76% IgG und je 12% IgM und IgA. Dieses Präparat wird als IgM angereichertes Präparat angeboten. Inzwischen werden auch mehrere ivIg-Präparate mit sehr niedriger IgA-Konzentration angeboten, die bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA-Moleküle eingesetzt wurden [10, 11]. Es wird in der Literatur empfohlen, bei Patienten mit nachweisbaren, klinisch relevanten Antikörpern gegen IgA-Moleküle scIg mit geringem Risiko einer anaphylaktischen Reaktion einzusetzen [4, 8, 12, 13], da die Fachinformationen die Anwendung von ivIg als Gegenanzeige für Patienten mit IgA-Antikörpern ausweisen [4, 8, 12, 13].

8.1.2.2 Spezifische Immunglobuline (Hyperimmunglobuline)

Diese Präparate haben im Vergleich zu normalen Ig-Präparaten vielfach höhere Konzentrationen der jeweils spezifischen Antikörper. Sie werden aus Plasmaspenden von ausgewählten oder immunisierten Spendern mit erhöhten Serumkonzentrationen bestimmter spezifischer Antikörper gewonnen (Tab. 8.1.2.2).

Tab. 8.1.2.2: Spezifische Immunglobuline [4, 14]

Spezifität	Präparate	Proteinkonzentration (g/l)	Mindestgehalt spezifischer Antikörper (IE/ml)*
Anti-D (Rh ₀)	imIg	100 bis 180**	750 (= 150 µg/ml)
	ivIg		750 (=150 µg/ml)
CMV	ivIg	50; 100	100
HBV	imIg	100 bis 180	200
	ivIg	50 bis 100	50
	sclg	150	500
Rabies	imIg	100 bis 180	150
Tetanus	imIg	100 bis 180	100
VZV	imIg	100 bis 180	100
	ivIg	50	25

*WHO-Standard; bei lyophilisierten Präparaten nach Lösung gemäß Vorschrift

**Unterschiedliche Konzentrationen je nach Hersteller

8.1.3 Physiologische Funktion

Humane Immunglobuline lassen sich in fünf Ig-Klassen unterscheiden: IgM, IgD, IgA, IgG, IgE. Von IgA gibt es zwei Subklassen (IgA1, IgA2), von IgG vier (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Bestimmte Antikörperspezifitäten finden sich bevorzugt in einzelnen Klassen oder Subklassen, z. B. Antikörper gegen bakterielle Polysaccharide in der IgG2-Subklasse und IgM-Klasse, Antikörper gegen Proteine bevorzugt in den IgG1- und IgG3-Subklassen, neutralisierende Antikörper gegen bakterielle Toxine in der IgM-Klasse. IgA wird zu ca. 90% über die Schleimhäute sezerniert. Im Handel verfügbare IgG-Präparate enthalten in der Regel > 90% monomeres IgG1 bis 4, wenig IgA und IgM und kein IgE und IgD.

Infolge des großen Spenderpools, > 1.000 bis 80.000 gesunde Einzelspender, enthalten im Handel verfügbare IgG-Präparate Antikörper gegen eine große Anzahl Antigene und Toxine verschiedener Krankheitserreger unserer Umwelt, daneben regulative Antikörper, z. B. Anti-Idiotypen, und in geringer Konzentration auch Autoantikörper. Bei einem Spenderpool von mehr als 1.000 Spendern enthält so jede gewonnene IgG-Charge das „Antikörper-Repertoire der Spezies Mensch“. Eine Schutzwirkung von ivIg-Präparaten gegenüber Infektionen wurde für alle im Handel verfügbaren Präparate in klinischen Phase III-Studien nachgewiesen. Aufgrund der unterschiedlichen Ansätze ist jedoch ein Wirksamkeitsvergleich zwischen verschiedenen Präparaten nicht möglich. Immunglobuline können spezifisch Toxine und Viren neutralisieren und bestimmte Bakterien opsonieren. Immunglobuline verstärken unspezifische Abwehrfunktionen und können die Immunantwort modulieren [1, 15–18].

Die Gabe von ivIg in therapeutischen Dosen führt zu einem steilen Anstieg der Serumkonzentration, gefolgt von einem Abfall innerhalb von 6 bis 12 Stunden auf etwa die Hälfte der *Peak*-Konzentration (Verteilung in den Extravasalraum). Anschließend folgt ein langsamer Abfall über 2 bis 4 Wochen bis zum Ausgangswert. Nach Gabe von imIg und scIg sind zirkulierende Antikörper nach etwa 20 Minuten im Serum nachweisbar. Die höchsten Antikörpertiter werden nach ca. 4 Tagen erreicht [1].

8.1.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

ImIg, scIg und ivIg werden in verschiedenen Packungsgrößen geliefert, um eine Dosisanpassung nach Maßgabe der einzelnen Indikationen bei Kindern und Erwachsenen zu ermöglichen [7]. Die in Deutschland zugelassenen Präparate finden sich auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts [14]. Immunglobuline müssen unter kontrollierten Bedingungen nach Vorgaben des Herstellers gelagert werden.

8.1.5 Indikation, Anwendung, Dosierung*

8.1.5.1 Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)

Die Indikation zur intravenösen Immunglobulin-Gabe ist angesichts potenzieller Nebenwirkungen, signifikanter Kosten und weltweit möglicher Lieferengpässe kritisch zu stellen, um lebenswichtige Anwendungen sicher stellen zu können [19–21]. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollten alle Dosierungen auf dem Idealgewicht eines Patienten basieren [21–23].

Die Anwendung von Immunglobulinen erfolgt zur Substitutionsbehandlung bei nachgewiesenen Störungen der Antikörperbildung oder zur therapeutischen Modulation des Immunsystems bei bestimmten Infektionen, Komplikationen von Organtransplantationen, Autoimmunkrankheiten sowie einigen Erkrankungen unbekannter Ätiologie [24].

Die Indikationen zur Anwendung von Immunglobulinen haben sich seit 2008 z. T. verändert oder erweitert, sodass zunächst für die Zeit ab 2008 ein Abgleich mit international existierenden Leitlinien zum generellen Einsatz von Immunglobulinen [3, 9, 21, 25] sowie mit nationalen, thematisch-verwandten Leitlinien/Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) durchgeführt wurde. Zusätzlich erfolgte eine systematische Literatur-Recherche für spezifische Indikationen mit Schwerpunkt von Reviews, Metaanalysen und neuen, klinischen Studien.

Falls keine anders lautenden Hinweise gegeben werden, handelt es sich in diesem Kapitel um zugelassene Indikationen für die prophylaktische oder therapeutische Gabe von Immunglobulinen. Ansonsten werden Empfehlungen zu Indikationen im *Off-Label-Use* gegeben und als solche gekennzeichnet. In diesem Zusammenhang wird auf die Ausführungen im Abschnitt 0.4 zu den Implikationen des *Off-Label-Use* hingewiesen.

8.1.5.2 Immunglobuline zur subkutanen oder intramuskulären Injektion (sc/imIg)

Sc/imIg können als Substitute für spezifische Immunglobuline subkutan oder intramuskulär injiziert werden ([siehe Abschnitt 8.1.5.5](#)).

Zur Langzeitsubstitution bei Kindern und Erwachsenen mit primären und sekundären Immundefektkrankheiten stellt die subkutane Applikation eine wichtige und effektive Alternative zur Substitution mit ivIg dar ([siehe Abschnitte 8.1.5.3.1, 8.1.5.3.2](#)) [2, 26–31].

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Der Einsatz subkutaner statt intravenöser Immunglobuline bei der Myasthenia gravis [32, 33] oder generell idiopathisch inflammatorischen Myopathien und chronisch entzündlichen Neuropathien wird bei den jeweiligen Erkrankungen bewertet (siehe unten) [2, 34, 35].

8.1.5.3 Indikationen für eine Immunglobulin-Substitution bei Antikörpermangelerkrankungen

8.1.5.3.1 Immunglobulin-Substitution bei primären Immundefekten (PID)

Inzwischen sind mehr als 350 monogenetisch-bedingte Immundefekte bekannt, andere können bisher mehrheitlich nur phänotypisch klassifiziert werden, z. B. bei der Mehrzahl der Patienten mit variablem Immundefektsyndrom (*Common Variable Immune Deficiency*, CVID). Über die Hälfte der PID-Patienten weist einen dominierenden B-Zell-Defekt auf [36–38]. Während die schweren kombinierten Immundefekte (*Severe Combined Immunodeficiency*, SCID) und SCID-Varianten zügig einer Stammzelltransplantation zugeführt werden, benötigen andere eine längerfristige bis langjährige Antikörper-Substitution, die intravenös oder subkutan als Heimbehandlung erfolgen kann [26, 28, 31, 39, 40]. Substitutionsziele sind die Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen, die Vermeidung ihrer Endorgan- bzw. Spätschäden, z. B. Lungenschäden, Meningitis, Sinusitis, Enteropathien, die Reduktion von Antibiotika-Gaben und die Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität.

Die Indikationen zur IgG-gesteuerten Immunglobulin-Substitution haben sich überwiegend auf der Basis von historischen Vergleichen bzw. retrospektiven und Register-Studien etabliert, nachdem randomisiert-kontrollierte Studien wegen der Seltenheit der Erkrankungen oder aus ethischen Aspekten selten sind. Sie orientieren sich nach kompetenter, immunologischer Diagnosestellung und Ausschluss eines sekundären Antikörpermangels an der Art der Grundkrankheit und, vor allem bei den weniger ausgeprägten Erkrankungen, an dem Grad des numerischen oder funktionellen B-Zell-Mangels und der Hypo- oder Dysgammaglobulinämie, den ggf. fehlenden Isohämagglutininen, einer schlechten Antikörperantwort nach Impfung mit Protein- oder Polysaccharid-Vakzinen und/oder der Infektionsgeschichte sowie der Manifestation von Autoimmun- oder granulomatösen Erkrankungen [2, 3, 9, 21, 22, 25, 26, 28–30, 36, 39, 41–50]. Eine Metaanalyse von erwachsenen PID-Patienten konnte zeigen, dass die sIgG-Gabe zu einer vergleichbaren Infektionsrate mit weniger Nebenwirkungen gegenüber der ivIg-Gabe führt [40].

Unter diesen Prämissen sind die Agammaglobulinämie/X-chromosomale Agammaglobulinämie (XLA), die transiente Hypogammaglobulinämie (Kinder < 4 Jahren), die variablen Immundefekte (CVID), sowie schwere Hypogamma- oder Dysgammaglobulinämien, z. B. IgG-Subklassendefekte, Isotypen-Klassen-Defekte/Hyper-IgM-Syndrom/XL-CD40L-Defekt, AR-CD40-Defekt, die lymphoproliferativen Syndrome (XLP1, XLP2, CD27-Defekt u. a.), die schweren kombinierten Immundefekte (SCID und -Varianten), die kombinierten Immundefekte (Wiskott-Aldrich-Syndrom [WAS], Ataxia telangiectasia), ggf. bis zur B-Zell-Rekonstitution nach Stammzelltransplantation, weltweit akzeptierte Indikationen für eine Immunglobulin-Substitution. Gerade die XLA stellt ein klinisches Modell für die Sinnhaftigkeit einer Immunglobulin-Ersatztherapie dar.

Dosierung intravenöser Immunglobuline (ivIg):

0,4 bis 0,8 g/kg KG als Initialdosis; Erhaltungstherapie mit 0,2 bis 0,8 g/kg KG je nach Serumkonzentration und Klinik im Abstand von 3 bis 4 Wochen. Zur Bestimmung der Erhaltungsdosis ist der klinische Verlauf des Patienten maßgebend. Der angestrebte Talspiegel von 6 bis 9 g/l IgG vor der nächsten Infusion dient als Richtwert, der jedoch von einigen Patienten mit hohem IgG-Katabolismus nicht erreicht wird. Insbesondere ist auch zu beachten, dass Patienten mit bereits bestehenden Organschäden, z. B. Bronchiektasen, einen höheren Immunglobulin-Bedarf haben und damit einen höheren Talspiegel benötigen.

Darüber hinaus können schwere akute Infekte den Bedarf an Immunglobulinen erhöhen [3, 36]. Eine disseminierte Enterovirus-Infektion indiziert eine zusätzliche Gabe von 2 g/kg KG [51].

Dosierung subkutaner Immunglobuline (scIg):

Initiale loading dose von 0,2 bis 0,5 g/kg KG. Als Erhaltungsdosis werden 0,1 bis 0,15 g/kg KG wöchentlich verabreicht. Erfahrungsgemäß beträgt die notwendige wöchentliche Dosis ca. $\frac{1}{4}$ der monatlichen Dosierung unter ivIg-Substitution. Eine bis mehrere subkutane Infusionen können parallel am Abdomen und/oder Oberschenkel appliziert werden. Nach entsprechender Schulung sind Selbstinfusionen mit und ohne Hilfe einer speziellen Infusionspumpe möglich [29]. Die subkutane Selbstinfusion wird im Vergleich zur i. v.-Gabe von vielen, vor allem jüngeren und berufstätigen Patienten mit Antikörpermangelsyndrom als Zugewinn an Lebensqualität empfunden [26, 28, 31, 40].

Bei primären Immundefekten, die mit einem numerischen oder funktionellen Antikörpermangel und erhöhter Infektanfälligkeit einhergehen, soll eine Therapie mit ivIg oder scIg durchgeführt werden.	1 C+
---	-------------

8.1.5.3.2 Immunglobulin-Substitutionen bei sekundärem Antikörpermangel

(Patienten mit malignen Lymphomen, chronisch lymphatischer Leukämie [CLL], Multiplem Myelom [MM], Thymom [Good-Syndrom] und chronischer Immunsuppression inklusive Chemotherapie, allogener Stammzelltransplantation und Gabe von B-Zell-depletiven Therapeutika/Antikörpern.)

Ein klinisch relevantes Antikörpermangelsyndrom liegt bei den o. g. Patienten vor, wenn eine Beseitigung der Ursache nicht infrage kommt, sich die B-Zell-Funktion therapiebedingt nicht bessert, schwerwiegende oder lebensbedrohliche Infektionen trotz Antibiotikagabe auftreten oder der IgG-Spiegel unter 0,4 bis 0,5 g/l liegt [3, 9, 20, 21, 25, 52–54].

Plazebo-kontrollierte Studien bei der CLL und beim MM haben gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von ivIg die Anzahl schwerwiegender bakterieller Infektionen signifikant reduzieren, eine Lebensverlängerung aber nicht erreichen kann und dass sich auch hier nur die Patienten qualifizieren, die schwere, rezidivierende Infektionen, eine Hypogammaglobulinämie [48, 55] und/oder eine schlechte Antikörper-Antwort nach Impfung aufweisen. Dasselbe gilt für andere Malignome und chemotherapeutisch oder immunsuppressiv behandelte Patienten, inklusive solcher nach B-Zell-Depletionstherapien (Rituximab) mit langfristigen Antikörpermangel [9, 20, 21, 56–58].

Dosierung:

Abhängig vom Präparat werden 0,2 bis 0,4 g/kg KG ivIg je nach Serumkonzentration und Klinik im Abstand von 3 bis 4 Wochen mittel- bis langfristig zur Infektionsprophylaxe infundiert. Eine scIg-Gabe mit der oben beschriebenen Dosierung kann auch hier eine Alternative darstellen [56].

Im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) wurden in der Vergangenheit ivIg-Gaben zur Infektionsprophylaxe und Verminderung der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) eingesetzt [59, 60]. Hier kann auf Grund aktueller Studien und Meta-Analysen gesagt werden, dass bei inzwischen anderweitig verbesserter Supportivtherapie eine Routineprophylaxe mit ivIg keine Vorteile bietet oder

sogar zu mehr Venenverschlusskrankheiten (*Veno-Occlusive Disease*, VOD) führen kann, sodass sich auch hier die Gaben auf Patienten mit nachgewiesener Hypogammaglobulinämie und schwerwiegenden Infektionen beschränken sollten [9, 52, 54].

Dosierung bei Hypogammaglobulinämie nach allogener SZT:

0,4 bis 0,6 g/kg KG ivIg, je nach Serumkonzentration und Klinik, im Abstand von 3 bis 4 Wochen bis zur Erreichung einer ausreichenden B-Zell-Funktion post transplantationem [9, 52, 54].

Bei chronisch lymphatischer Leukämie- und multiplen Myelom-Patienten mit einem sekundären Antikörpermangelsyndrom und einer klinisch relevanten Infektanfälligkeit soll eine ivIg-Substitution durchgeführt werden.	1 A
Bei chronisch immunsupprimierten Patienten, allogen Stammzell-transplantierten und Patienten mit Malignomen, die ein sekundäres Antikörpermangelsyndrom mit klinisch relevanter Infektanfälligkeit entwickeln, sollte eine ivIg-Substitution durchgeführt werden.	1 C

HIV-Infektion des Säuglings und Kleinkindes

Im Gegensatz zur HIV-Erkrankung beim Erwachsenen waren im Kindesalter schwere bakterielle Infektionen häufiger zu beobachten. Mehrere kontrollierte Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass die Anzahl und Schwere der Infektionen unter ivIg-Therapie signifikant abnahm. Allerdings wurde die Überlebensrate betroffener Patienten nicht verlängert. Die standardisierte antiretrovirale Kombinationstherapie (hochaktive antiretrovirale Therapie, *Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART) [61] führt inzwischen jedoch dazu, dass nur noch 1% der Neugeborenen von HIV-positiven Müttern infiziert werden. Die Indikation zur ivIg-Therapie bei HIV-infizierten Säuglingen und Kleinkindern ist daher trotz noch bestehender Zulassung als Routinemaßnahme nicht mehr gegeben, sondern allenfalls als supportive Maßnahme in Einzelfällen, bei denen trotz HAART eine bedrohliche, bakterielle Infektanfälligkeit mit Antikörpermangel besteht [9, 62–64].

Dosierung:

Je nach Präparat werden 0,2 bis 0,4 g/kg KG ivIg alle 3 bis 4 Wochen verabreicht.

HIV-infizierte Säuglinge und Kleinkinder, bei denen trotz hochaktiver antiretroviraler Therapie (<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> , HAART) eine schwerwiegende bakterielle Infektanfälligkeit mit Antikörpermangel besteht, könnten mit ivIg-Gabe behandelt werden.	2 C
---	------------

8.1.5.4 Indikationen für den immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Effekt von Immunglobulin-Gaben

Der Wirkmechanismus von Immunglobulin-Gaben ist bei den folgenden Erkrankungen nicht in allen Fällen geklärt. Belegt sind z. B. die Neutralisation von Antigenen und Superantigenen einschließlich Autoantigenen, die Fc-Rezeptor-Blockade [16, 18], der verstärkte Katabolismus und die anti-idiotypische Regulation von Autoantikörpern [65, 66], die Hemmung von Komplement, die Modulation von Zytokinen und Zytokin-Antagonisten, die Aktivierung oder funktionelle Blockade des FAS-Rezeptors und die Modulation von

dendritischen Zellen [1, 7, 15, 17]. Zur Anwendung kommen in der Regel hochdosierte intravenöse Infusionen, aber auch subkutane Injektionen stellen bei einzelnen Erkrankungen eine Alternative dar [67]. Details werden unter den einzelnen Erkrankungen beschrieben.

8.1.5.4.1 Immunglobulin-Gaben bei zugelassenen Indikationen (Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten unbekannter Ätiologie)

Immunthrombozytopenie (ITP)

Da es bei Kindern mit akuter ITP in den meisten Fällen (> 75%) zu einer Spontanbesserung innerhalb von 6 bis 12 Monaten kommt, ergibt sich eine ivIg-Indikation nur bei Patienten mit klinisch bedrohlicher Blutungsneigung (modifizierter Buchanan-Score $\geq 3b$) [68, 69] und Thrombozyten von < 20 bis $30 \times 10^9/l$, vor invasiven Eingriffen, z. B. Operation, Zahnextraktion, oder einer chronisch-refraktären Form. Hier haben zahlreiche Hochdosis-ivIg Studien eine Ansprechrate von $> 80\%$ belegt und gleichzeitig einige Vorteile gegenüber den anderen, als Ersttherapie akzeptierten Behandlungen mit Kortikosteroiden oder anti-D Immunglobulinen gezeigt. Bei Kindern mit chronischer Form ist eine ivIg Gabe indiziert, wenn 6 bis 12 Monate nach Diagnose keine Thrombozytenzahl von > 20 bis $30 \times 10^9/l$ erreicht ist. Ziel der Intervention ist die Vermeidung einer lebensbedrohlichen Blutung, vor allem einer Hirnblutung, in ansonsten 0,2 bis 0,5% der Fälle. Bei Neugeborenen von Müttern mit ITP ergibt sich eine Indikation bei Thrombozyten von $< 20 \times 10^9/l$ oder Zeichen einer Hirnblutung [3, 20, 21, 25, 68, 70–72].

[72]Bei Erwachsenen handelt es sich in der Regel um eine chronisch verlaufende ITP mit heterogenen, auch infektiösen Ursachen, die zunächst mit Kortikosteroiden behandelt wird. Eine ivIg Indikation ergibt sich zusammen mit anderen Immunsuppressiva bei akuter oder therapierefraktärer Form und klinisch relevanter thrombozytopenischer Blutungsneigung oder vor einer invasiven Behandlung, z. B. Operation, Zahnextraktion, als auch bei Schwangeren [20, 21, 25, 73–76]. Die Ansprechrate in dieser Altersgruppe beträgt in Abhängigkeit von den angewendeten Kriterien 46 bis 90%. Die Ansprechdauer liegt bei Tagen bis Wochen; selten ist die Therapie kurativ.

Dosierung:

ivIg 0,8 bis 1,0 g/kg KG am Tag 1, einmalige Wiederholung innerhalb von 3 Tagen oder 0,4 g/kg KG an 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen [3, 20, 77].

Wiederholte Behandlungen bei Schüben der Erkrankung sind bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, möglich.

Mit hochdosierter ivIg-Therapie sollen behandelt werden: Kinder mit akuter Immunthrombozytopenie 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 Immunthrombozytopenie Erwachsene mit akuter oder refraktär-chronischer Immunthrombozytopenie 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
--	------------

Kawasaki-Syndrom (KS)

IvIg werden in Kombination mit Acetylsalicylsäure und ggf. Kortikosteroiden in den ersten 10 Tagen nach Fieberbeginn als Standardtherapie zur Vermeidung koronarer Aneurysmen eingesetzt [3, 9, 21, 25, 78–82]. 10 bis 20% der Patienten zeigen ein Rezidiv oder ein fehlendes Therapieansprechen [9]. Randomisierte Studien haben den Vorteil einer einmaligen, hochdosierten ivIg-Gabe gegenüber einer mehrtägigen, gesplitteten Gabe belegt [81, 82].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG einmalig. Wiederholung innerhalb von 48 bis 72 Stunden bei Rezidiv oder fehlendem Ansprechen.

Patienten mit Kawasaki-Syndrom sollen innerhalb von 10 Tagen nach Fieberbeginn einmalig mit hochdosierter ivIg-Therapie behandelt werden. Ggf. eine Wiederholung bei Rezidiv oder Nicht-Ansprechen innerhalb von 48 bis 72 Stunden.	1 A
---	------------

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Die Therapie mit ivIg wird auf dem Boden von randomisierten Studien, Metaanalysen und AWMF-Leitlinien als gleichwertig, aber kostengünstiger als eine Plasmapherese bewertet. Bei den seltenen Rezidiven der Erkrankung sind wiederholte Behandlungen indiziert [3, 9, 21, 25, 83–88]. Bei Kindern ist die Langzeitprognose des GBS besser und die Studien-Datenlage schwächer. Dennoch empfehlen die existierenden Leitlinien auch hier eine ivIg-Therapie bei schweren Verläufen [89].

Dosierung:

IvIg 0,4 g/kg KG für 5 Tage.

Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen eines Guillain-Barré-Syndroms sollen für 5 Tage mit einer hochdosierten ivIg-Therapie behandelt werden.	1 A
---	------------

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Der Einsatz von ivIg gilt nach randomisierten Studien, Metaanalysen und nationalen wie internationalen Leitlinien als Therapie der ersten Wahl für die Kurzzeitbehandlung der CIDP aller Altersstufen mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik und führt zu günstigen Ergebnissen bei der Langzeitbehandlung betroffener Patienten [3, 9, 21, 25, 83, 87, 90–100]. Nach einer randomisierten, multizentrischen Doppelblind-Studie (PATH-Studie) zeigte die Gabe von scIg zur Erhaltungstherapie ebenfalls einen positiven Effekt gegenüber Placebo, wobei wöchentliche Dosen von 0,2 oder 0,4 g/kg KG zu vergleichbaren Ergebnissen führten [101–103].

Dosierung:

Initial ivIg mit einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG über 2 bis 5 Tage verteilt, dann 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 3 Wochen über 1 bis 2 Tage verteilt.

Bei Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie und mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform soll im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts eine Induktions- und Erhaltungstherapie mit hochdosierten ivIg erfolgen.	1 A
In der Erhaltungstherapie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie ist eine wöchentliche sclg-Gabe gleichwertig zur ivIg-Gabe.	1 A

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Für die Behandlung der MMN gilt die ivIg-Gabe für alle Altersstufen ebenfalls als Therapie der ersten Wahl, was durch randomisierte Studien, Metaanalysen und nationale wie internationale Leitlinien belegt wird [3, 9, 21, 25, 83, 90, 104–107].

Die benötigten Dosen können individuell stark variieren [108]. Es besteht die Option, die Dauertherapie statt mit ivIg mit sclg im *Off-Label-Use* durchzuführen [102, 109].*

Dosierung:

Initial ivIg mit einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG über 2 bis 5 Tage verteilt, dann bei Ansprechen 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 4 bis 8 Wochen, jeweils über 2 bis 5 Tage verteilt.

Bei Patienten mit multifokaler motorischer Neuropathie und mäßigen bis schweren Defiziten soll ein Therapieversuch mit hochdosierten ivIg erfolgen. Bei Respondern soll die Therapie wiederholt werden. Intervalle und Dosis sollten dem Verlauf individuell angepasst werden.	1 A
--	------------

Sepsis, septischer Schock und Toxic Shock Syndrom (TSS)

Bei diesen schweren bakteriellen Infektionen gibt es eine Zulassung für intravenöse IgM- und IgA-angereicherte Immunglobuline (ivIgGAM) bei gleichzeitigem Einsatz von Antibiotika, nicht jedoch für die anderen IgG-Präparate. Die Bewertung soll hier jedoch für alle IgG-Präparate erfolgen.

Die Datenlage bleibt kontrovers. In früheren Studien und Metaanalysen wurde der Anwendung von ivIg ein positiver Effekt im Erwachsenen- und Kindes-Alter zugeschrieben [110]. Auch in der Behandlung der Neugeborenen-Sepsis wurde ein signifikanter, therapeutischer Benefit angenommen [49, 111], nicht hingegen in der Infektionsprophylaxe bei Früh- und Neugeborenen [66, 112, 113].

Die Leitlinie der *International Surviving Sepsis Campaign* [114, 115], zwei AWMF-Leitlinien [115, 116], drei internationale Leitlinien [9, 21, 25] sowie fünf neuere Metaanalysen und Reviews [117–121] kommen zu differenzierteren Empfehlungen. So ergibt sich eine Indikation für ivIg bei Patienten mit TSS, Streptokokken- oder Staphylokokken-Nachweis und lebensbedrohlichem Verlauf trotz Antibiotika/Supportiva, und zwar bei Erwachsenen deutlicher als bei Kindern [9, 21, 25, 115, 116, 119, 120].

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Für eine sonstige therapeutische oder prophylaktische Anwendung von polyklonalen ivIg bei Sepsis gibt es keine gesicherten Hinweise, wie eine Cochrane-Analyse von 25 randomisierte Studien für alle Altersstufen feststellt [117]. Dies gilt nach der Plazebo-kontrollierten INIS-Studie mit 3.493 Patienten [122] und einer Cochrane-Analyse mit neun Studien und 3.973 Patienten [123] auch für Neugeborene.

Für IgM-angereicherte ivIg-Präparate (ivIgGM) gibt es eine Zulassung für schwere bakterielle Infektionen bei gleichzeitiger Gabe von Antibiotika. Die Studienlage ist aber auch hier noch so uneindeutig, sodass eine internationale Leitlinie [124] und zwei Metaanalysen zu dem Schluss kommen, dass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann [117, 125].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG einmalig. IvIgGAM 0,25 g/kg KG an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen können IgM-angereicherte iv-Immunglobulin Präparate (ivIgGAM) bei gleichzeitigem Einsatz von Antibiotika erhalten. Die Anwendung von ivIgGM ist für diese Indikation zugelassen.	2 B
Patienten mit Toxic Shock Syndrom entsprechenden Keim-/Toxinnachweis und lebensbedrohlichem Verlauf trotz adäquater Therapie können ivIg erhalten. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 B

8.1.5.4.2 Immunglobulin-Gaben bei nicht zugelassenen, aber etablierten, absehbaren oder Einzelfall-Indikationen (Off-Label-Use bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten unbekannter Ätiologie, Organtransplantationen)*

Die Ig-Anwendung kann bei allen folgenden Indikationen wegen der fehlenden Zulassung nur als *Off-Label-Use* erfolgen.

Fetale und Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT), pränatale Behandlung

Diese seltene Immunthrombozytopenie entsteht, wenn die Mutter Alloantikörper gegen paternale Plättchenantigene des Feten bildet. Die Kinder kommen mit Thrombozytopenie zur Welt und können unter der Geburt petechiale Hautblutungen, schlimmstenfalls intrakranielle Blutungen (10 bis 30%) entwickeln ([siehe Abschnitt 2.9](#)). Bei entsprechender Vorgeschichte und/oder nachgewiesenen Alloantikörpern empfehlen internationale Leitlinien trotz Vorliegen nur kleiner Fallserien, die Mütter ab der 20., in schweren Fällen (Hirnblutung bei einem vorangegangenen Geschwister) ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) wöchentlich mit 1 g/kg KG ivIg als Standard-Therapie des FNAIT zu behandeln [9, 20, 21, 126]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 kommt zu dem Schluss, dass die Therapie mit Kortikosteroiden allein oder zusätzlich keinen Vorteil gegenüber der alleinigen ivIg-Gabe bietet [127]. Zur Behandlung der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie nach der Geburt werden Thrombozytentransfusionen empfohlen ([siehe Abschnitt 2.9](#)).

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Dosierung:

IvIg 1 g/kg KG wöchentlich ab der 20. SSW. Die Behandlung ist mit einem spezialisierten Perinatalzentrum abzusprechen.

<p>Schwangere mit Nachweis oder Verdacht auf eine fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie sollen präpartal mit hochdosierter ivIg-Therapie behandelt werden.</p> <p>Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).</p>	<p>1 C+</p>
--	--------------------

Neonatale Hämochromatose (NH)

Studien mit kleiner Fallzahl und Einzelfälle haben bei dieser seltenen, wohl alloimmunbedingten Erkrankung gezeigt, dass ivIg-Gaben in der Schwangerschaft und bei den betroffenen Neugeborenen ein Leberversagen, als auch Lebertransplantationen im Vergleich zu historischen Vergleichsfällen verhindern können [128–138], sodass eine solche Therapie in der Schwangerschaft von betroffenen Frauen ab der 18. SSW [138], als auch bei betroffenen Neugeborenen nach Austauschtransfusion als etabliert angesehen wird [25].

Dosierung:

IvIg 1 g/kg KG (bis max. 100 kg) in der Schwangerschaft wöchentlich ab der 18. SSW bis zur Geburt. Ist das Neugeborene betroffen, erhält dieses nach Austauschtransfusion ivIg 1 bis 2 g/kg KG in den ersten 7 Tagen, dann wöchentlich bis zu 1 g/kg KG nach Bedarf. Die Behandlung ist mit spezialisierten Perinatalzentren abzusprechen.

<p>Bei einer Vorschwangerschaft mit einem Neugeborenen, das eine neonatale Hämochromatose aufwies, soll eine erneut Schwangere mit hochdosierten ivIg behandelt werden.</p>	<p>1 C+</p>
<p>Neugeborene mit neonataler Hämochromatose sollen nach Austauschtransfusion mit hochdosierten ivIg behandelt werden.</p>	<p>1 C+</p>
<p>Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikationen im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).</p>	

Morbus hämolyticus fetalis und neonatorum (HDN)

Während internationale Leitlinien eine ivIg-Gabe (0,5 bis 1,0 g/kg KG über 2 oder 4 Stunden) durchaus als Zusatztherapie bei Neugeborenen mit HDN und schwerer Hyperbilirubinämie empfehlen [20, 21], zeigen randomisierte Studien keinen eindeutigen Effekt hinsichtlich der Reduktion des Schweregrades, des Bedarfs an Austauschtransfusionen oder verbesserten Langzeitergebnissen [139]. So kommen aktuellere Metaanalysen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine ivIg-Gabe beim Neugeborenen bisher keinen zusätzlichen Effekt aufweisen konnte [140] oder sogar mit einem erhöhten Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) einhergehen mag [141].

Anders sieht es hinsichtlich der ivIg-Gabe bei einer Mutter in der Schwangerschaft aus, wenn ein hohes HDN-Risiko für das Ungeborene besteht. Hier zeigte eine retrospektive, multizentrische (PETIT) Studie, dass eine solche regelmäßige Gabe einen positiven Effekt auf

Verlauf und Schweregrad der HDN (Beginn der Anämie, Entwicklung eines Hydrops, Austauschtransfusionsbedarf) haben kann [142].

Dosierung:

IvIg 1 g/kg KG (bis max. 100 kg) in der Schwangerschaft wöchentlich spätestens ab der 13. SSW bis zur Geburt.

Mütter mit hohem Morbus hämolyticus fetalis und neonatorum-Risiko eines Ungeborenen könnten in der Schwangerschaft mit hochdosierten ivIg behandelt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
--	-----

Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Bei dieser sehr seltenen unerwünschten Nebenwirkung einer Bluttransfusion (Thrombozyten $<10 \times 10^9/l$ ca. 1 Woche nach Transfusion), vor allem bei Patienten, die negativ für das Plättchen-Antigen HPA-1a sind, besteht die Therapie der Wahl in der Gabe von ivIg, [siehe auch Abschnitt 10.3.2](#).

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage.

Bei Patienten mit posttransfusioneller Purpura soll eine Therapie mit i. v. Immunglobulin (IvIg) 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage erfolgen [21, 143, 144]. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	1 C+
---	------

HIV-assoziierte Thrombozytopenie

Randomisierte Studien mit kleinen Fallzahlen legen einen positiven Effekt von ivIg-Gaben nahe, jedenfalls hinsichtlich eines kurzfristigen Effektes [20].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 Tage.

HIV-Patienten sollen bei Thrombozyten $<10 \times 10^9/l$ oder aktiver Blutung mit hochdosierten ivIg behandelt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	1 B
--	-----

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Während hochdosierte ivIg-Gaben bei eigentlich zu vermeidenden Fehltransfusionen allenfalls in lebensbedrohlichen Einzelfällen diskutiert werden können, stellen sie nach Einzelfallberichten [145] in Kombination mit Kortikosteroiden bei dem verzögert nach

Transfusion auftretenden Hyperhämolyse Syndrom, vor allem bei Patienten mit Sichelzellanämie, bei lebensbedrohlichem Zerfall von Patienten- und Spender-Erythrozyten eine Option dar [20, 25].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 2 Tage.

Patienten mit verzögerter hyperhämolytischer Transfusionsreaktion, vor allem bei Sichelzellanämie, könnten in lebensbedrohlichen Fällen mit hochdosierten ivIg behandelt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
---	-----

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

Für die primäre oder sekundär auftretende AIHA stehen hinsichtlich des Einsatzes von hochdosierten ivIg nur Daten aus kleineren Patientenserien oder Pilotstudien mit einer Ansprechrate von 30 bis 40% zur Verfügung. Bei Kindern scheint die Ansprechrate mit ca. 55% etwas höher zu sein [146]. Somit empfehlen internationale Leitlinien eine hochdosierte ivIg-Gabe nur bei Patienten mit einem bedrohlichen Hb-Abfall auf < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) und Nichtansprechen oder Kontraindikation von Kortikosteroiden bzw. Rituximab oder vor Splenektomie als eine Option neben anderen Immunsuppressiva [20, 25, 147–149].

Dosierung:

IvIg 0,8 bis 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 2 Tage, ggf. Wiederholung nach 72 Stunden.

Patienten mit autoimmunhämolytischer Anämie und bedrohlichem Verlauf könnten bei Nichtansprechen auf die Primärtherapie oder vor Splenektomie mit hochdosierten ivIg behandelt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
---	-----

Evans Syndrom

Analog zur AIHA und ITP empfehlen internationale Leitlinien auch beim Evans Syndrom auf der Basis von kleineren Patientenserien hochdosierte ivIg-Gaben nur bei Patienten mit einem bedrohlichen Abfall des Hb auf <6 g/dl (< 3,7 mmol/l) und der Thrombozyten auf <20 x 10⁹/l sowie einem Versagen der Primärtherapie (Kortikosteroide, Rituximab) als eine Option neben anderen Immunsuppressiva [9, 21, 25, 146].

Dosierung:

IvIg 0,8 bis 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 5 Tage.

Patienten mit Evans Syndrom und bedrohlichem Verlauf könnten bei Nichtansprechen auf die Primärtherapie mit hochdosierten ivIg behandelt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
---	-----

Autoimmun-Neutropenie

Bei 80% aller Kinder mit Autoimmun-Neutropenie ist eine Spontanbesserung zu erwarten. Nur bei einem Neutrophilenwert $<0,5 \times 10^9/l$, schwerwiegenden Infektionen sowie Nichtansprechen auf G-CSF und Antibiotika weisen Einzelbeobachtungen auf einen möglichen Effekt von hochdosierten ivIg hin [9, 20, 21, 25, 150].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 1 bis 4 Tage, wöchentlich für 4 Wochen.

Patienten mit Autoimmun-Neutropenie könnten bei schwerer Neutropenie, bedrohlichen Infektionen und Nichtansprechen auf G-CSF und Antibiotika mit hochdosierten ivIg behandelt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
--	-----

Pure Red Cell Anämie (PRCA) inkl. Parvovirus B19 Aplasie

Eine PRCA kann immunbedingt, virusbedingt (Parvovirus B19) oder der Beginn eines myelodysplastischen Syndroms sein. Kleine Fallserien zeigen, dass eine hochdosierte ivIg-Therapie bei der immunbedingten PRCA nur bei Patienten, die refraktär auf andere Immunsuppressiva sind, eine Option darstellt, während sie bei immunkompromittierten Patienten mit Parvovirus B19-bedingter PRCA als Ersttherapie gewählt werden könnte [20, 21, 25, 151].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage.

Bei Patienten mit immunbedingter <i>Pure Red Cell</i> Anämie und Versagen einer immunsuppressiven Therapie sowie bei immunkompromittierten Patienten mit Parvovirus B19 assoziierter <i>Pure Red Cell</i> Anämie könnte eine hochdosierte ivIg-Therapie versucht werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
---	-----

Sekundäres hämophagozytisches Syndrom/Makrophagenaktivierungs-Syndrom

Während die primäre genetisch bedingte hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) mit inzwischen gut beschriebenen Genmutationen einer allogenen Stammzelltransplantation bedarf, stellen die sekundären hämophagozytischen Syndrome/Makrophagenaktivierungs-Syndrome bevorzugt im Kindesalter lebensbedrohliche Komplikationen einer Infektions-, Autoimmun- oder Tumorkrankheit dar. Obwohl nur begrenzte Fallberichte und eine

retrospektive Studie mit einer Ansprechrate von ca. 30% vorliegen, könnten hochdosierte ivIg bei dem Virus-assoziierten, hämophagozytischen Syndrom (VAHS) zusammen mit anderen Therapeutika (Kortikosteroide, Chemotherapien, Virostatika) in lebensbedrohlichen Situationen gegeben werden [20, 21, 25, 152–155].

Dosierung:

IvIg 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 4 Tage.

Patienten mit Virus-assoziierten hämophagozytischen Syndromen könnten in lebensbedrohlichen Situationen im Rahmen eines gesamttherapeutischen Konzeptes hochdosierte ivIg erhalten. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
--	------------

Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS) und Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Internationale Leitlinien kommen bei diesen Erkrankungen zu unterschiedlichen Schlüssen [9, 20, 21, 25]. Einzelfallbeschreibungen, retrospektive Analysen und Fallkontroll- sowie nicht-randomisierte Studien bieten gegenüber Standardtherapien (Frischplasma/Plasmapherese bei TTP, Support/Dialyse bei HUS) keinen Hinweis, dass ivIg-Gaben eine Ersttherapie von HUS/TTP bei Kindern und Erwachsenen darstellen. Bei Versagen der Ersttherapie könnten hochdosierte ivIg-Gaben in lebensbedrohlichen 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 ivIg erhalten. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
--	------------

Gerinnungsfaktorinhibitor

Eine hochdosierte ivIg-Therapie wird bei Patienten mit Antikörpern gegen Gerinnungsfaktoren nicht als Standardtherapie empfohlen. Sie könnte nur in Einzelfällen bei Versagen der Standardtherapien im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes und in spezialisierten Zentren zur Vermeidung lebensbedrohlicher bzw. Gliedmaßen gefährdender Blutungen Anwendung finden [9, 20, 21, 25, 156–161].

Beim seltenen Fall der durch IgG-Antikörper oder -Paraproteine (IgG-MGUS) erworbenen von-Willebrand-Erkrankung (vWE) sind ivIg wirksam. Eine Stabilisierung des endogenen Faktorspiegels kann über einige Tage erreicht werden [156, 157, 159, 162].

Dosierung:

IvIg 1 g/kg KG für 2 Tage und evtl. Wiederholung.

Bei Patienten mit Antikörpern gegen Gerinnungsfaktoren könnten hochdosierte ivIg 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 ivIg gegeben werden.	1 C
Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikationen im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	

Persistierende Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Die HIT ist als unerwünschte Arzneimittelwirkung bekannt, die durch Antikörper gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Polyanionen verursacht wird. Diese Immunreaktion kann auch als Autoimmunerkrankung auftreten und wird als Autoimmun-HIT bezeichnet. Diese wird entweder durch die Gabe von Heparin ausgelöst oder durch bakterielle Polyanionen oder Freisetzung von RNA und DNA, die dann mit PF4 Komplexe bilden. Die Antikörper bei Autoimmun-HIT binden unabhängig von Polyanionen an PF4, vernetzen mehrere PF4-Moleküle und bilden Immunkomplexe, die dann eine prothrombotische Situation auslösen mit Thrombozytopenie und hoher Gefahr für neue thromboembolische Komplikationen [163]. Betroffene Patienten müssen in therapeutischer Dosierung antikoaguliert werden mit einem alternativen (nicht Heparin) Antikoagulant behandelt werden. Hierunter normalisieren sich die Thrombozytenzahlen in der Regel. Persistiert die Thrombozytopenie trotzdem für mehr als 10 Tage, kann der Mechanismus durch die Gabe von ivIg 1 g/kg KG pro Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen unterbrochen werden [164].

Dosierung:

IvIg 1 g/kg KG für 2 Tage.

Bei der persistierenden Heparin-induzierten Thrombozytopenie könnte mit ivIgG als zusätzlicher Therapie zur Antikoagulation der Mechanismus der Autoimmun-Heparin-induzierten Thrombozytopenie unterbrochen werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 C
--	------------

Organtransplantation und -Abstoßung

Hochdosis-ivIg gelten unter Berücksichtigung der vorliegenden Studien, Konsensus-Statements und internationalen Leitlinien als Teil einer Standardtherapie (z. B. Rituximab, Plasmapherese) für sensibilisierte Transplantatempfänger zur Verbesserung der Transplantationsaussicht, unmittelbar vor und nach Organtransplantation bei Nachweis spenderspezifischer Antikörper und bei akuter oder chronischer Antikörper-vermittelter Organabstoßung speziell auch bei Kontraindikation für andere Immunsuppressiva [9, 21, 25, 165–168].

In einer retrospektiven, monozentrischen Analyse ergaben sich Hinweise, dass IgM- und IgA-angereicherte Immunglobuline (ivIgGAM) (mit und ohne andere Standardtherapien) zur präemptiven Intervention bei Lungentransplantationen mit frühem Nachweis spenderspezifischer Antikörper effektiv zur Vermeidung von Transplantatverlust und

chronischer Transplantatdysfunktion sein können [169]. Lungentransplantationspatienten mit frühen spenderspezifischen Antikörpern können präemptiv mit ivIgGAM behandelt werden.

Dosierung:

Bei Transplantat-Empfängern mit spenderspezifischen Antikörpern: IvIg bis 2 g/kg KG (max. 140 g) in einer Gabe unmittelbar vor und nach Transplantation, gefolgt von 2 g/kg KG (Gesamtdosis) gesplittet in 0,1 bis 0,5 g/kg KG über die folgenden 8 Wochen.

Bei Antikörper-vermittelter akuter Abstoßung: IvIg bis 2 g/kg KG (max. 140 g) in einer Gabe, gefolgt von bis zu 2 g/kg KG (Gesamtdosis) gesplittet in 0,1 bis 0,5 g/kg KG über die folgenden 8 Wochen.

Bei Antikörper-vermittelter chronischer Abstoßung: IvIg bis 2 g/kg KG (Gesamtdosis) gesplittet in 0,1 bis 0,5 g/kg KG über 4 Wochen nach Plasmapherese.

Bei Lungentransplantationen mit frühem Nachweis spenderspezifischer Antikörper: IvIgGAM 2 g/kg KG, gefolgt von monatlichen 0,5 g/kg KG für max. 6 Monate oder bis zur Antikörper-Clearance.

<p>Patienten sollen im Rahmen eines Gesamtkonzeptes zur Vermeidung einer Antikörper-vermittelten Organtransplantat-Abstoßung hochdosierte ivIg in einem spezialisierten Zentrum erhalten.</p> <p>Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).</p>	<p>1 A</p>
--	-------------------

Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)

Hochdosierte Immunglobuline blockieren die Fas-medierte Keratinozytolyse in vitro und in vivo [170–173]. Sechs internationale Leitlinien [9, 21, 25, 172, 174, 175] sowie sechs Metaanalysen und Reviews [170, 176–180] kommen nach Studienlage zu einer widersprüchlichen Einschätzung hinsichtlich der generellen Gabe von hochdosierten ivIg mit und ohne Kortikosteroiden bei Patienten mit dieser Medikamenten-induzierten und lebensbedrohlichen Komplikation. Am ehesten besteht Einigkeit zur Therapieempfehlung bei Patienten mit einem raschen Hautbefall von >10% der Körperoberfläche (KOF), bedrohlichem Verlauf und Fehlen/Kontraindikation einer alternativen, evidenzbasierten Therapie, wenn ausreichend hohe Dosen gegeben werden [21, 25, 170, 172].

Dosierung:

IvIg 2 g/kg KG in einer Dosis oder 3 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 3 bis 5 Tage, mit möglichst frühem Beginn nach Diagnosestellung.

<p>Patienten mit toxischer epidermaler Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom können bei kritischem Haut- und Krankheitsverlauf sowie Fehlen einer alternativen Therapie mit hochdosierten ivIg behandelt werden.</p> <p>Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).</p>	<p>2 B</p>
---	-------------------

Bullöse Hauterkrankungen

Bei dieser Gruppe von Autoimmunerkrankungen der Haut ist die Studienlage ebenfalls begrenzt. Danach empfehlen die einzige randomisierte Plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie [181], internationale Leitlinien, Metaanalysen und Reviews [9, 25, 172, 182–186], als auch eine AWMF-Leitlinie [187] hochdosierte ivIg Langzeittherapien für Patienten mit bullösem Pemphigoid, Pemphigus vulgaris/foiaceus, Epidermolysis bullosa acquisita und Schleimhautpemphigoid (CP, MMP), und zwar in schweren Fällen und mit Resistenz oder Kontraindikation für Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva/Rituximab.

Dosierung:

IvIg 2 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage, alle 4 Wochen bis zur Besserung/Remission.

<p>Patienten mit bullösen Autoimmunerkrankungen der Haut können in schweren Fällen mit Resistenz/Kontraindikation für andere Immunsuppressiva hochdosierte ivIg erhalten.</p> <p>Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).</p>	2 B
--	------------

Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Einschlusskörpermyositis (IBM)

Bei dieser Gruppe von Autoimmunerkrankungen ergeben sich nach Studienlage Evidenzen zum Langzeiteinsatz von hochdosierten ivIg. So kommen eine Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie [188], eine Cochrane-Analyse [189], internationale und nationale Leitlinien und Reviews [9, 21, 25, 172, 183, 190–195], als auch eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [196, 197] zu dem Schluss, dass bei Patienten mit diesen inflammatorischen Myopathien und signifikanter Muskelschwäche oder Schluckbeschwerden eine *Off-Label*-Indikation für hochdosierte ivIg als Zweittherapie bei Nichtansprechen auf Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva, bei fulminanten Verläufen ggf. auch als Ersttherapie, gegeben ist. Dies trifft ebenfalls für die paraneoplastische und juvenile Form zu. Erste Hinweise zeigen, dass auch die wöchentliche scIg-Gabe eine Alternative zur ivIg-Gabe bei diesen Erkrankungen darstellen kann [35].

Dosierung:

IvIg 2 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage, alle 4 bis 6 Wochen für wenigstens 6 Monate, bei Ansprechen Verlängerung bis 18 Monate als adjuvante Therapie.

<p>Patienten mit inflammatorischen Myopathien sollten ivIg als primäre oder sekundäre Langzeittherapie bei signifikanter Muskelschwäche oder Schluckbeschwerden im Rahmen eines immunsuppressiven Gesamtkonzeptes erhalten.</p> <p>Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).</p>	2 A
--	------------

Myasthenia gravis (MG) und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)

Die Klassifikation des autoimmunologischen Myasthenie-Syndromes ist im Fluss. Der Einsatz von ivIg ist als Alternative zur Plasmapherese bei den meisten Patienten mit Myasthenia

gravis (AChR- oder MusK-positiv), auch der sog. seronegativen Myasthenia gravis, und dem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) wirksam. Dabei ist das therapeutische Gesamtkonzept fallindividuell zu beachten. Nach Studien, Reviews und internationalen Leitlinien besteht eine Indikation vor allem bei myasthenischen Krisen, vor Operationen/Thymektomie und fortgeschrittener Erkrankung mit bulbärer oder respiratorischer Symptomatik sowie als Erhaltungstherapie bei moderaten bis schweren Formen, wenn alternative Therapien versagen oder kontraindiziert sind [21, 25, 198–205], oder auch in der besonderen Situation einer Schwangerschaft [206]. Gleiches gilt mit Einschränkungen wegen fehlender, substanzieller Studien auch für die juvenile Myasthenia gravis [207].

Gestützt werden diese Aussagen durch Cochrane-Analysen zur MG [208] und zum LEMS [209], eine nationale Leitlinie [210] und eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [42, 211].

Für scIg fehlen noch substanzielle Studien. Sie könnten aber zukünftig für das chronische Management eine Alternative darstellen [32, 33].

Dosierung:

Bei myasthenischer Krise und vor Operationen/Thymektomie ivIg 1 bis 2 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage. Als Erhaltungstherapie ivIg-Induktionsdosis 1 bis 2 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage, dann 0,4 bis 1 g/kg KG alle 4 bis 6 Wochen.

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) ivIg angewandt werden. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 A
---	------------

Rezidivierend remittierende Multiple Sklerose (RRMS)

Bei dieser Verlaufsform der Multiplen Sklerose (MS) liegen Daten und Bewertungen [84, 87, 90, 212–219] vor, die im Vergleich zu zugelassenen Standardtherapien in internationalen Leitlinien [9, 25] und Metaanalysen [220, 221] aufgrund diskrepanter Ergebnisse bzw. nicht immer hochwertiger Studien kritisch gesehen werden.

So kommt eine in Überarbeitung befindliche, nationale Leitlinie [222], eine Bewertung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [223] sowie eine Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts [224] zu der Feststellung, dass eine ivIg-Therapie lediglich im Rahmen eines Gesamtkonzeptes bei Nichtansprechen oder Kontraindikation bezüglich zugelassener Standardtherapien sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit [225–230] indiziert ist.

Dosierung:

Induktionstherapie: ivIg 1 bis 2 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage.
Erhaltungstherapie: ivIg 0,4 bis 1 g/kg KG alle 4 bis 6 Wochen.

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. Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	2 A
---	------------

Sonstige seltene neurologische Erkrankungen mit Off-Label-Use von Immunglobulinen*

Hier erfolgen nur kursorische Hinweise. In allen Fällen handelt es sich um Einzelfallentscheidungen auf Basis des angegebenen Evidenzgrades. Zu Details und ggf. Ig-Dosierung und -Applikationsform wird auf Fachliteratur verwiesen.

Stiff-Person-Syndrom (Synonym: Stiff-Man-Syndrom) [9, 21, 25, 231–234]	2 B
Skleromyxödem (mit peripherer Neuropathie) [25, 235–238]	2 C
Sjögren-Syndrom-assoziierte Neuropathie [25, 239, 240]	2 C
Paraprotein-assoziierte demyelinisierende Neuropathie (IgM, IgG oder IgA) [9, 21, 25, 241, 242]	2 B
Epileptische Enzephalopathie des Kindesalters [9, 21, 25, 243, 244]	2 B
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom [9, 21, 25, 245, 246]	2 C
Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) [9, 21, 25, 247–249]	2 C
Antikörper vermittelte Autoimmun-Enzephalitis (AMAE) [9, 21, 25]	2 C
Pädiatrische autoimmun-neuropsychiatrische Störung mit Streptokokkeninfektion (PANDAS, PANS) [9, 25, 250]	2 C
Rasmussen-Enzephalitis [9, 21, 25, 247]	2 C
Susac-Syndrom [25]	2 C
Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) [9, 25]	2 C

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Autoimmun-Retinopathie (AIR) [9]	2 C
Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikationen im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	

Sonstige, seltene Erkrankungen mit Off-Label-Use von Immunglobulinen*

Hier erfolgen nur cursorische Hinweise. In allen Fällen handelt es sich um Einzelfallentscheidungen auf Basis des angegebenen Evidenzgrades. Zu Details und ggf. Ig-Dosierung und -Applikationsform wird auf Fachliteratur verwiesen.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden [9, 251, 252]	2 C
Kongenitaler Herzblock [25]	2 C
Katastrophisches Antiphospholipid Syndrom (CAPS) [9, 21, 25]	2 C
Systemisches Kapillarleck-Syndrom [25, 253–260]	2 C
Habitueeller Abort [9, 261–266]	2 B
Hinweis: Die Anwendung von ivIg würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikationen im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen (vgl. Abschnitt 0.4).	

8.1.5.5 Indikationen für spezifische (angereicherte) Immunglobuline

Für spezifische Immunglobuline wird auf die jeweils aktuellen Veröffentlichungen des Paul-Ehrlich-Instituts und der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut verwiesen [267, 268].

Ausführungen zur Anwendung spezifischer Immunglobuline zur Rhesus-Prophylaxe finden sich in Tabelle 8.1.5.5.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Tab. 8.1.5.5: Anwendung spezifischer Immunglobuline zur Rhesus(D)-Prophylaxe

Zielgruppe/Indikationen/ Art der Exposition	Präparat	Gegenwärtige Beurteilung der Indikation
RhD-negative(dd) Frauen		
<ul style="list-style-type: none"> nach Geburt eines RhD-positiven Kindes 	Anti-D imIg	vorgeschriebene postpartale Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none"> während der Schwangerschaft 	Anti-D imIg	präpartale Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none"> 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 imIg	vorgeschriebene Prophylaxe
Rh(D)-inkompatible Erythrozyten-Fehltransfusion; Granulozytentransfusion Prophylaxe der Immunisierung gegen D bei RhD-negativen (dd) Empfängern, RhD-positiver Erythrozytenkonzentrate bzw. Granulozytenkonzentrate	Anti-D ivIg	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 ivIg	
Immunthrombozytopenie (ITP)	Anti-D ivIg, Anti-D sclg	Zweitlinien-Therapie nach ivIg. Unwirksam bei Splenektomierten [269–273]. Hämolyse, Hämoglobinurie beachten [272, 274].

8.1.5.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Die Gabe von ivIg oder imIg ist kontraindiziert beim selektiven IgA-Mangel und klinisch relevanten, aktuell nachweisbaren IgE Antikörpern gegen IgA. Diese Patienten können allerdings ohne Gefährdung mit sclg oder nach Blockade der Antikörper mit ivIg substituiert werden [9, 11, 275, 276].

Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens sechs Wochen und bis zu drei Monaten die Wirksamkeit von attenuierten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe von ivIg ist vor der Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von drei Monaten einzuhalten. Bei Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu einem Jahr fortbestehen. Daher sollte bei Patienten, die Masernimpfstoff erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Dosisrichtlinien und Angaben der Hersteller sind zu beachten, besonders bei Gabe spezifischer Immunglobuline.

Hinweis:

Unterdosierte Gaben von sc/imIg oder ivIg ohne klare Indikation sind immer kontraindiziert, da sie nicht zu wirksamen Antikörperkonzentrationen führen.

Insbesondere gilt die intramuskuläre 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/imIg \approx 1,6 g IgG, d. h. \leq 2% des Gesamtkörperpools von 1 g/kg KG bei Erwachsenen).

8.1.6 Unerwünschte Wirkungen

[siehe auch Kapitel 10](#)

In 5 bis 15% der ivIg-Infusionen kommt es, meist durch zu schnelle Gabe, zu leichteren Reaktionen, wie Rücken- oder Bauchschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Fieber und Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Hautreaktionen, selten zu anaphylaktischen Reaktionen, die durch Pausierung, Verlangsamung der Infusion oder Prämedikationen beherrscht werden können. Zudem muss durch immunmodulatorische Effekte, spezifische Antikörper oder Begleitstoffe in den Ig-Präparaten mit kritischeren, unerwünschten Wirkungen gerechnet werden [15, 277–280]. Hierzu gehören vor allem bei hoher Dosierung, älteren Patienten, Autoimmun- oder anderen Vorerkrankungen: Hämolysen (u. a. aufgrund des Gehaltes an Isoagglutininen), embolische Ereignisse, z. B. Herz- und Hirninfarkte, Lungenembolien, Beinvenenthrombosen, renale tubuläre Nekrosen, Nierenversagen und diabetische Entgleisungen durch Zuckerbestandteile in den Präparaten, eine akute Polyradikulitis, z. B. bei CIDP [281].

Die gelegentlich bei zu rascher oder zu hoch dosierter Infusion von ivIg auftretende, meist vollständig reversible sog. aseptische Meningitis [282–284] mit Kopfschmerzen, Nackensteife, Erbrechen und Fieber stellt keine Kontraindikation gegen eine weitere Infusionstherapie dar. Allerdings ist eine Unterbrechung anzuraten, da auch eine Pachymeningitis unter ivIg beobachtet wurde [285]. Empfohlen werden eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Wechsel auf ein niedriger konzentriertes oder anderes ivIg-Präparat. Es ist nicht geklärt, ob es sich um eine Sonderform der *Drug Induced Aseptic Meningitis* (DIAM) handelt; eher sind die Fc-Konzentration oder andere immunologische Mechanismen denkbar [286].

Bei scIg-Gaben stehen vor allem die Lokalreaktionen an den Injektionsstellen im Vordergrund [9, 277].

8.1.7 Dokumentation

Für humane Ig (als Blutprodukte i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG.

8.2 Sera

8.2.1 Allogene Serumaugentropfen

Zur Herstellung von Serumaugentropfen wird Serum aus einer nicht antikoagulierten Vollblutspende gewonnen. Teilweise erfolgt eine Verdünnung des Serums, z. B. mit normotoner Kochsalzlösung [287, 288]. Das Produkt wird auf jeweils eine Tagesdosis enthaltende Applikatoren verteilt und tiefgefroren. Die Lagerung erfolgt bei -20 °C oder kälter. Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit bei einer Lagerungstemperatur von +2 bis +8 °C noch 24 Stunden.

Die Leitlinien des *Royal College of Ophthalmologists* in Großbritannien empfehlen den Einsatz bei unzureichender Wirkung konventioneller Tränenersatzmittel (z. B. bei Sjögren-Syndrom, neurotropher Keratopathie oder Immunerkrankungen der Augenoberfläche wie Stevens-Johnson-Syndrom, okulärer Graft-versus-host-Erkrankung oder okulärem Pemphigoid) sowie als supportive Therapie nach bestimmten ophthalmologischen Operationen, wenn zusätzlich eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Unmöglichkeit einer autologen Vollblutspende aus medizinischen oder logistischen Ursachen
- Dringliche Behandlungsindikation (d. h. mit autologen Serumaugentropfen zu später Therapiebeginn)
- Patienten mit unbehandeltem Diabetes mellitus, therapierefraktärer Autoimmunerkrankung, Sepsis oder Therapie mit zytotoxischen Medikamenten, die selbst oder über Stoffwechselprodukte proliferierende Zellen schädigen könnten (d. h. Autologe Serumaugentropfen dieser Patienten könnten schädigende Substanzen enthalten) [287].

Aussagekräftige Studien zum Vergleich allogener und autologer Serumaugentropfen liegen nicht vor.

8.3 Literatur

1. Barahona Afonso AF, João CMP: The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules* 2016; 6(1): 15.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (European Medicines Agency): Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration (2015). EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous-intramuscular-administration_en.pdf (last accessed on 22 August 2019).
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (European Medicines Agency): Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev. 5. 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 August 2019).
4. Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, 5. Nachtrag: Amtliche deutsche Ausgabe (Ph. Eur. 9.5). 1st ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag 2019.
5. Farrugia A, Quinti I: Manufacture of Immunoglobulin Products for Patients with Primary Antibody Deficiencies – The Effect of Processing Conditions on Product Safety and Efficacy. *Front Immunol* 2014; 5: 665.

6. Park DH, Kang GB, Kang DE, et al.: A new manufacturing process to remove thrombogenic factors (II, VII, IX, X, and XI) from intravenous immunoglobulin gamma preparations. *Biologicals* 2017; 45: 1–8.
7. Łaguna P, Gołębiowska-Staroszczyk S, Trzaska M, Grabarczyk M, Matysiak M: Immunoglobulins and their use in children. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(1): 153–9.
8. Radosevich M, Burnouf T: Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang* 2010; 98(1): 12–28.
9. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al.: Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(3S): S1-S46.
10. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S: Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993; 13(4): 272–8.
11. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM: Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003; 61(6): 213–7.
12. Bonilla FA: Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4): 803-19, ix.
13. Wasserman RL: Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol* 2012; 32(6): 1153–64.
14. Paul-Ehrlich Institut: Liste der in Deutschland zugelassenen Plasmapräparate. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/plasmen/plasmen-node.html> (last accessed on 6 February 2020).
15. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F: Intravenous immunoglobulins in dermatology. Part 1: biological mechanisms and methods of administration. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(5): 513–7.
16. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV: Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science* 2006; 313(5787): 670–3.
17. Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 747–55.
18. Nimmerjahn F, Ravetch JV: The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med* 2007; 204(1): 11–5.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland (ohne Impfstoffe): 82019. <http://lieferengpass.bfarm.de/ords/f?p=30274:2:13274701579889:NO::> (last accessed on 22 August 2019).
20. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al.: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2 Suppl 1): S9-56.
21. Wimperis J, Lunn M, Jones A, et al.: Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf (last accessed on 22 August 2019).
22. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H: Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1354-1360.e4.
23. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, Misbah S, Spaeth P, Chapel H: Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol* 2010; 30 Suppl 1: S84-9.
24. Gelfand EW: Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 2015–25.

25. National Blood Authority Australia: Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia: Version 3.1.1. <https://www.criteria.blood.gov.au/CheckEligibility> (last accessed on 22 August 2019).
26. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012; 32(6): 1180–92.
27. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J: The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20(2): 94–100.
28. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al.: Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 936–42.
29. Gardulf A: Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21(2): 105–16.
30. Högy B, Keinecke H-O, Borte M: Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 6(1): 24–9.
31. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE: Patients' Attitude to Subcutaneous Immunoglobulin Substitution as Home Therapy. *J Clin Immunol* 2006; 26(4): 400–5.
32. Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, Cowan J, Chardon JW: Subcutaneous Immunoglobulin Therapy in the Chronic Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2016; 11(8): e0159993.
33. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA: Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology* 2017; 89(11): 1135–41.
34. Lee D-H, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R: Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37(3): 406–9.
35. Danieli MG, Gelardi C, Pedini V, Moretti R, Gabrielli A, Logullo F: Subcutaneous IgG in immune-mediate diseases: proposed mechanisms of action and literature review. *Autoimmun Rev* 2014; 13(12): 1182–8.
36. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie (Federführung): S3 Leitlinie Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen. AWMF Registernummer 189-001. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/189-001.html> (last accessed on 22 August 2019).
37. McCusker C, Upton J, Warrington R: Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(Suppl 2): 61.
38. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al.: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38(1): 96–128.
39. Song J, Zhang L, Li Y, et al.: 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2015; 25(2): 457–64.
40. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A: A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(5): 595–602.
41. Albin S, Cunningham-Rundles C: An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014; 6(10): 1113–26.

42. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35 c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose: (2010).
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/IVIg_MS.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (last accessed on 22 August 2019).
43. Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325(2): 110–7.
44. Smith T, Cunningham-Rundles C: Primary B-cell immunodeficiencies. *Hum Immunol* 2019; 80(6): 351–62.
45. Borte M, Schille R, Hunkert F, Braun L: IgG-Subklassendefekte: Klinische Relevanz und Aspekte des Einsatzes von intravenösen Immunglobulinen. *Transfus Med Hemother* 2004; 23(4): 98–103.
46. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al.: Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007; 124(3): 294–303.
47. Langereis JD, van der Flier M, Jonge MI de: Limited Innovations After More Than 65 Years of Immunoglobulin Replacement Therapy: Potential of IgA- and IgM-Enriched Formulations to Prevent Bacterial Respiratory Tract Infections. *Front Immunol* 2018; 9: 1925.
48. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS zu „Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter“: (2010).
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/IvIg_bei_HIV.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (last accessed on 22 August 2019).
49. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al.: Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4 Suppl): S525-53.
50. Patel NC: Individualized immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary humoral immunodeficiency disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(6): 583–8.
51. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE: Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(6): 1059–65.
52. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O: Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4): CD006501.
53. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O: Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(5): 764–72.
54. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O: Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 770–81.
55. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG: Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; 343(8905): 1059–63.
56. Benbrahim O, Viallard J-F, Choquet S, et al.: The use of octagam and gammanorm in immunodeficiency associated with hematological malignancies: a prospective study from 21 French hematology departments. *Hematology* 2019; 24(1): 173–82.

57. Gale RP, Chapel HM, Bunch C, et al.: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 319(14): 902–7.
58. Gamm H, Huber C, Chapel H, Lee M, Ries F, Dicato MA: Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(Suppl 1): 17–20.
59. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ, et al.: A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2(1): 44–53.
60. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, et al.: A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(2): 187–96.
61. Sullivan JL, Luzuriaga K: The changing face of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2001; 345(21): 1568–9.
62. Deutsche AIDS-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF Register-Nr. 055/002. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html> (last accessed on 22 August 2019).
63. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von Intravenösem Immunglobulin G (IVIg) im Anwendungsgebiet Multifokale Motorische Neuropathie (MMN): (2009). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/IVIg_MMN.pdf?__blob=publicationFile&v=7 (last accessed on 22 August 2019).
64. Pastori D, Esposito A, Mezzaroma I: Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins (IVIgs) in HIV-1 disease: a systematic review. *Int Rev Immunol* 2011; 30(1): 44–66.
65. Bayry J, Dasgupta S, Misra N, et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol* 2006; 6(4): 528–34.
66. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS: Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43(10): 1460–80.
67. Sala TP, Crave J-C, Duracinsky M, et al.: Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases. *Autoimmun Rev* 2018; 17(9): 873–81.
68. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (Federführung): S2k Leitlinie Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes – und Jugendalter. AWMF Register Nr. 086/001. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/086-001.html> (last accessed on 22 August 2019).
69. Schoettler ML, Graham D, Tao W, et al.: Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®). *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(5): e26303.
70. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C: Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147(4): 521–7.
71. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, et al.: Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood* 2018; 132(9): 883–91.

72. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, Haas M de, Bruin MCA: Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124(22): 3295–307.
73. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–86.
74. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190–207.
75. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G: Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4): CD007722.
76. Matzdorff A, Eberl W, Kiefel V, et al.: Immunthrombozytopenie (ITP): Onkopedia Leitlinie.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html> (last accessed on 30 January 2020).
77. Qin Y-H, Zhou T-B, Su L-N, Lei F-Y, Zhao Y-J, Huang W-F: The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21(8): 713–21.
78. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, et al.: Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2016; 170(12): 1156–63.
79. Liu Y-C, Lin M-T, Wang J-K, Wu M-H: State-of-the-art acute phase management of Kawasaki disease after 2017 scientific statement from the American Heart Association. *Pediatr Neonatol* 2018; 59(6): 543–52.
80. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al.: Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1): 102.
81. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al.: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324(23): 1633–9.
82. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD004000.
83. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2e Leitlinie Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. AWMF-Register-Nr. 030/130. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-130.html> (last accessed on 22 August 2019).
84. Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, Rinta S, Dastidar P, Reipert B: Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34(2): 84–9.
85. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9): CD002063.
86. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT: Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78(13): 1009–15.
87. Stangel M, Gold R: Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie: Aktuelle Entwicklungen. *Akt Neurol* 2007; 34(6): 342–7.

88. Tsai C-P, Wang K-C, Liu C-Y, Sheng W-Y, Lee T-C: Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurosci* 2007; 14(7): 625–9.
89. Gesellschaft für Neuropädiatrie (Federführung): S3 Leitlinie Guillain-Barré Syndrom im Kindes- und Jugendalter. AWMF Register Nr. 022-008. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-008.html> (last accessed on 22 August 2019).
90. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al.: EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15(9): 893–908.
91. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ: Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol* 2014; 14: 26.
92. Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, et al.: Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; 67(9): 1082–8.
93. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, Haan R de, van Schaik IN: Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12): CD001797.
94. Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, et al.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2010; 4(3): e154-66.
95. Hughes RAC: Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ICE trial. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(6): 789–95.
96. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al.: Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56(4): 445–9.
97. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8): CD003906.
98. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al.: Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 493–502.
99. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH: Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010369.
100. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al.: Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50(2): 195–201.
101. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H: Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017; 24(2): 412–8.
102. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K: Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55(6): 802–9.
103. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al.: Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(1): 35–46.

104. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE: Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 55(9): 1256–62.
105. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, et al.: A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(4): 321–30.
106. Leger J-M, Vargas S, Lievens I: Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 248–55.
107. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger J-M: Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD003217.
108. Stangel M, Gold R, Pittrow D, et al.: Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(3): 165–79.
109. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J: Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009; 16(5): 631–8.
110. Kreymann KG, Heer G de, Nierhaus A, Kluge S: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(12): 2677–85.
111. Jenson HB, Pollock BH: The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998; 22(1): 50–63.
112. Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1): CD000361.
113. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al.: Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125(6 Pt 1): 922–30.
114. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858–73.
115. Deutsche Sepsis-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. AWMF Register-Nr. 079/001. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/079-001.html> (last accessed on 22 August 2019).
116. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (Federführung): S2k Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. AWMF Register-Nr. 024/025. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-025.html> (last accessed on 22 August 2019).
117. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(9): CD001090.
118. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M: Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol* 2016; 82(5): 559–72.
119. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang S-JJ, Curtis N, Andrews R: Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3): 358–65.
120. Shah PJ, Vakil N, Kabakov A: Role of intravenous immune globulin in streptococcal toxic shock syndrome and *Clostridium difficile* infection. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72(12): 1013–9.
121. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al.: Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41(8): 1393–401.

122. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al.: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1201–11.
123. Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD001239.
124. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
125. Cui J, Wei X, Lv H, et al.: The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1): 27.
126. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, et al.: Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood* 2017; 129(11): 1538–47.
127. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussell JB, Murphy MF: Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(5): CD004226.
128. Anastasio HB, Grundy M, Birsner ML, Blakemore KJ: Gestational Alloimmune Liver Disease: A Devastating Condition Preventable With Maternal Intravenous Immunoglobulin. *Obstet Gynecol* 2016; 128(5): 1092–4.
129. Baruteau J, Heissat S, Broué P, et al.: Transient neonatal liver disease after maternal antenatal intravenous Ig infusions in gestational alloimmune liver disease associated with neonatal haemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(5): 629–35.
130. Collardeau-Frachon S, Heissat S, Bouvier R, et al.: French retrospective multicentric study of neonatal hemochromatosis: importance of autopsy and autoimmune maternal manifestations. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15(6): 450–70.
131. Faas D, Axt-Flidner R, Zimmer K-P, Heckmann M: Prophylaktische pränatale Therapie mit intravenösen Immunglobulinen bei Risiko für eine Neonatale Hämochromatose. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215(6): 246–9.
132. Hutchings G, Williams O, Sokal E, Wittington PF: Plasmapheresis as an alternative to high-dose intravenous immunoglobulin in the prevention of gestational alloimmune liver disease. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34(3): 180–3.
133. Jimenez-Rivera C, Gupta A, Feberova J, Nanassy JA de, Boland MP: Successful treatment of neonatal hemochromatosis as gestational alloimmune liver disease with intravenous immunoglobulin. *J Neonatal Perinatal Med* 2014; 7(4): 301–4.
134. Nicholl MC: Successful pregnancy outcome with the use of antenatal high-dose intravenous immunoglobulin following previous neonatal death associated with neonatal haemochromatosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50(4): 403–5.
135. Okada N, Ihara Y, Urahashi T, et al.: Antenatal immunoglobulin for prevention of neonatal hemochromatosis. *Pediatr Int* 2016; 58(10): 1059–61.
136. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, et al.: Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009; 155(4): 566–71.
137. Tanaka H, Haba R, Itoh S, Sakamoto H, Hata T: Prenatal high-dose immunoglobulin treatment for neonatal hemochromatosis: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(12): 1891–4.
138. Wittington PF, Kelly S, Taylor SA, et al.: Antenatal Treatment with Intravenous Immunoglobulin to Prevent Gestational Alloimmune Liver Disease: Comparative Effectiveness of 14-Week versus 18-Week Initiation. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43(3): 218–25.
139. van Klink JMM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VEJ, et al.: Immunoglobulins in Neonates with Rhesus Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Long-Term Outcome in a Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39(3): 209–13.

140. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, Haas M de, Liley HG: Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD003313.
141. Yang Y, Pan J-J, Zhou X-G, Zhou X-Y, Cheng R, Hu Y-H: The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(18): 3902–10.
142. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, et al.: Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(3): 291.e1–291.e9.
143. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al.: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016; 388(10061): 2825–36.
144. Mueller-Eckhardt C, Küenzlen E, Thilo-Körner D, Pralle H: High-dose intravenous immunoglobulin for post-transfusion purpura. *N Engl J Med* 1983; 308(5): 287.
145. Win N, Sinha S, Lee E, Mills W: Treatment with intravenous immunoglobulin and steroids may correct severe anemia in hyperhemolytic transfusion reactions: case report and literature review. *Transfus Med Rev* 2010; 24(1): 64–7.
146. Miano M: How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016; 172(4): 524–34.
147. Barcellini W: Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol* 2015; 8(5): 681–91.
148. Coluzzi S, Giona F, Nicolò MC de, et al.: Response of AIHA to high dose intravenous immunoglobulins in a patient with ovarian teratoma. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(6): 531–2.
149. Zanella A, Barcellini W: Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99(10): 1547–54.
150. Getta B, Ponniah G, Ling S: Intravenous immunoglobulin induces short-term reversal of drug-induced autoimmune neutropenia. *Transfus Med* 2015; 25(5): 347–8.
151. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al.: Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 968–77.
152. Argyraki CK, Gabeta S, Zachou K, Boulbou M, Polyzos A, Dalekos GN: Favourable outcome of life-threatening infectious-related haemophagocytic syndrome after combination treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin infusions. *Eur J Intern Med* 2011; 22(6): e155-7.
153. Hot A, Madoux MHG, Viard JP, Coppéré B, Ninet J: Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins. *Am J Hematol* 2008; 83(2): 159–62.
154. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL: How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118(15): 4041–52.
155. Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E: Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Indian J Pediatr* 2014; 81(12): 1337–41.
156. Agarwal N, Klix MM, Burns CP: Successful management with intravenous immunoglobulins of acquired von Willebrand disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med* 2004; 141(1): 83–4.
157. Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al.: Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162(6): 758–73.
158. Crenier L, Ducobu J, Des Grottes JM, Cerny J, Delaunoit C, Capel P: Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J Haematol* 1996; 95(4): 750–3.

159. Lavin M, Ryan K, White B, Byrne M, O'Connell NM, O'Donnell JS: A role for intravenous immunoglobulin in the treatment of Acquired Von Willebrand Syndrome associated with IgM gammopathy. *Haemophilia* 2018; 24(1): e22-e25.
160. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM: A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86(2): 797-804.
161. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984; 2(8406): 765-8.
162. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB: How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117(25): 6777-85.
163. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11): 2099-114.
164. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, et al.: IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2017; 152(3): 478-85.
165. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al.: Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(18): 1608-39.
166. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al.: Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76(4): 631-6.
167. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al.: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3256-62.
168. Lee C-Y, Lin W-C, Wu M-S, Yang C-Y, Yeh C-C, Tsai M-K: Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated rejection of renal transplants. *J Formos Med Assoc* 2016; 115(10): 845-52.
169. Ius F, Verboom M, Sommer W, et al.: Preemptive treatment of early donor-specific antibodies with IgA- and IgM-enriched intravenous human immunoglobulins in lung transplantation. *Am J Transplant* 2018; 18(9): 2295-304.
170. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC: Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol* 2015; 54(1): 108-15.
171. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L: High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6): 430-2.
172. Enk A, Hadaschik E, Eming R, et al.: European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(2): 228-41.
173. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282(5388): 490-3.
174. Mydlarski PR, Ho V, Shear NH: Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2006; 10(5): 205-21.
175. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al.: Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153(6): 514-22.
176. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ: A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18: e121-33.

177. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ: Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol Venereol* 2016; 151(5): 515–24.
178. Ruetter A, Luger TA: Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-mediated skin disease: current view. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(3): 153–60.
179. Schneider JA, Cohen PR: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther* 2017; 34(6): 1235–44.
180. Ye L-P, Zhang C, Zhu Q-X: The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016; 11(11): e0167120.
181. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, et al.: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2017; 85(2): 77–84.
182. Czernik A, Toosi S, Bystryń J-C, Grando SA: Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity* 2012; 45(1): 111–8.
183. Forbat E, Ali FR, Al-Niamei F: Intravenous immunoglobulins in dermatology. Part 2: clinical indications and outcomes. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(6): 659–66.
184. Komori T, Dainichi T, Kusuba N, Otsuka A, Hashimoto T, Kabashima K: Efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of mucous membrane pemphigoid-like epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 563–4.
185. Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al.: World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(2): 161–71.e20.
186. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kiritschig G: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; 167(6): 1200–14.
187. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foiaceus und des bullösen Pemphigoids. AWMF-Registernummer 013-071. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-071.html> (last accessed on 22 August 2019).
188. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y: Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2012; 22(3): 382–93.
189. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(8): CD003643.
190. Anh-Tu Hoa S, Hudson M: Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(4): 488–508.
191. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2k Leitlinie Myositissyndrome. AWMF Register-Nr. 030/054. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-054.html> (last accessed on 22 August 2019).
192. Breithaupt M, Schmidt J: Update on treatment of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(5): 329.
193. Dalakas MC: Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 1998; 51(6 Suppl 5): S37–45.
194. Dalakas MC: Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol* 2011; 24(5): 457–62.

195. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, et al.: Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 329–40.
196. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie / Psychiatrie nach § 35 c SGB V zur Anwendung von „IVIG bei Polymyositis/Dermatomyositis“: (2011). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Polymyositis_Dermatomyositis.pdf?__blob=publicationFile&v=7 (last accessed on 22 August 2019).
197. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrien nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von IVIG bei Polymyositis / Dermatomyositis, Addendum 1: (2019). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/IvIg_bei_PM_DM_Addendum-1.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (last accessed on 22 August 2019).
198. Alabdali M, Barnett C, Katzberg H, Breiner A, Bril V: Intravenous immunoglobulin as treatment for myasthenia gravis: current evidence and outcomes. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(12): 1659–65.
199. Bril V, Barnett-Tapia C, Barth D, Katzberg HD: IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1275(1): 1–6.
200. Eienbröker C, Seitz F, Spengler A, et al.: Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve* 2014; 50(6): 999–1004.
201. Gilhus NE: Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375(26): 2570–81.
202. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Lotan I, Steiner I: Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. *J Neurol Sci* 2014; 338(1-2): 39–42.
203. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al.: International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87(4): 419–25.
204. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P: Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1): 95–101.
205. Zinman L, Ng E, Bril V: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68(11): 837–41.
206. Gamez J, Salvado M, Casellas M, Manrique S, Castillo F: Intravenous immunoglobulin as monotherapy for myasthenia gravis during pregnancy. *J Neurol Sci* 2017; 383: 118–22.
207. Liew WKM, Powell CA, Sloan SR, et al.: Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2014; 71(5): 575–80.
208. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV: Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002277.
209. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P: Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2): CD003279.
210. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. AWMF Register-Nr. 030/087. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-087.html> (last accessed on 22 August 2019).
211. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c SGB V zur Anwendung von „Intravenösen Immunglobulinen bei Myasthenia Gravis“: (2011). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Polymyositis_Dermatomyositis.pdf?__blob=publicationFile&v=7

- gelAM/offlabel/Bewertungen/IvIg_Myasthenia_Gravis.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (last accessed on 22 August 2019).
212. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61(10): 1515–20.
 213. Engel WK, Fazekas F, Lublin FD, et al.: Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2009; 73(13): 1077; author reply 1077-8.
 214. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349(9052): 589–93.
 215. Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al.: Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71(4): 265–71.
 216. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al.: Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(17): 789–800.
 217. Schwarz S, Meinck H-M, Storch-Hagenlocher B: Intravenöse Immunglobuline bei Multipler Sklerose. Eine Standortbestimmung. *Nervenarzt* 2009; 80(8): 918–28.
 218. Sorensen PS: Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5(1): 8–15.
 219. Sorensen PS: The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206(2): 123–30.
 220. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6): CD008933.
 221. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M: Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 557–63.
 222. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S2e Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. AWMF Register-Nr. 030/050. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050.html> (last accessed on 22 August 2019).
 223. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bewertung der Expertengruppe Off-Label-Fachbereich Neurologie/Psychiatrie-nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1: (2018). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/IVIg_MS_Addendum_I_nebst_Anlage.pdf?__blob=publicationFile&v=4 (last accessed on 22 August 2019).
 224. Paul-Ehrlich-Institut: Stellungnahme: Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose mit intravenösen Immunglobulinen (2011). <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/arzneimittelhinweise/ablage/2005-10-21-ms-ig.html> (last accessed on 22 August 2019).
 225. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al.: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(9): 1133–7.
 226. Brandt-Wouters E, Gerlach OHH, Hupperts RMM: The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134(2): 194–6.

227. Ferrero S, Pretta S, Ragni N: Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115(1): 3–9.
228. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al.: Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care Women Int* 2015; 36(10): 1072–80.
229. Haas J, Hommes OR: A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(7): 900–8.
230. Hoffmann LA, Kämpfel T, Heer I, Hohlfeld R: "Andere Umstände": Schwangerschaft und immunmodulatorische Therapie bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2006; 77(6): 663–4, 666–8, 670.
231. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S1 Leitlinie Stiff-Man-Syndrom (Synonym: Stiff-Person-Syndrom). AWMF Register-Nr. 030/080. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-080.html> (last accessed on 22 August 2019).
232. Benjamin RJ, Antin JH: ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion* 1999; 39(11-12): 1273–4.
233. Bhatti AB, Gazali ZA: Recent Advances and Review on Treatment of Stiff Person Syndrome in Adults and Pediatric Patients. *Cureus* 2015; 7(12): e427.
234. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B: High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345(26): 1870–6.
235. Bidier M, Zschoche C, Gholam P, Enk AH, Hadaschik EN: Scleromyxoedema: clinical follow-up after successful treatment with high-dose immunoglobulins reveals different long-term outcomes. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(4): 408–9.
236. Blum M, Wigley FM, Hummers LK: Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(1): 10–20.
237. Guarneri A, Cioni M, Rongioletti F: High-dose intravenous immunoglobulin therapy for scleromyxoedema: a prospective open-label clinical trial using an objective score of clinical evaluation system. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(7): 1157–60.
238. Roque Diamantino FdE, Lopes João AMB, Clemente Fidalgo AIP, Taveira Lobo MdLL: Treatment of scleromyxedema with intravenous immunoglobulin. *Eur J Dermatol* 2010; 20(6): 861–2.
239. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009; 279(1-2): 57–61.
240. Rist S, Sellam J, Hachulla E, et al.: Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(9): 1339–44.
241. Lunn MP, Nobile-Orazio E: Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD002827.
242. Stork ACJ, Lunn MPT, Nobile-Orazio E, Notermans NC: Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD005376.
243. Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S, et al.: Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012; 46(6): 375–81.
244. Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W: Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2010; 17(1): 90–4.
245. Alarcon PA de, Matthay KK, London WB, et al.: Intravenous immunoglobulin with prednisone and risk-adapted chemotherapy for children with opsoclonus myoclonus

- ataxia syndrome associated with neuroblastoma (ANBL00P3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(1): 25–34.
246. Leen WG, Weemaes CM, Verbeek MM, Willemsen MA, Rotteveel JJ: Rituximab and intravenous immunoglobulins for relapsing postinfectious opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* 2008; 39(3): 213–7.
247. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M: Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(2): 136–44.
248. Imataka G, Arisaka O: An infant with steroid-refractory cytomegalovirus-associated ADEM who responded to immunoglobulin therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(15): 2148–51.
249. Pohl D, Tenenbaum S: Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14(3): 264–75.
250. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM: PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 89: 149–53.
251. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Federführung): S1 Leitlinie Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen. AWMF Register-Nr. 030/085. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-085.html> (last accessed on 22 August 2019).
252. Schirmer JH, Moosig F: S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76(S3): 75–6.
253. Abgueguen P, Chennebault JM, Pichard E: Immunoglobulins for treatment of systemic capillary leak syndrome. *Am J Med* 2010; 123(6): e3–4.
254. Almagro P, Martí JM, Garcia Pascual L, Rodriguez-Carballeira M: Successful treatment of systemic capillary leak syndrome with intravenous immunoglobulins. *Rev Clin Esp* 2012; 212(4): 218–9.
255. Eo TS, Chun KJ, Hong SJ, et al.: Clinical Presentation, Management, and Prognostic Factors of Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(2): 609–18.
256. Lambert M, Launay D, Hachulla E, et al.: High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2184–7.
257. Marra AM, Gigante A, Rosato E: Intravenous immunoglobulin in systemic capillary leak syndrome: a case report and review of literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(3): 349–52.
258. Scanvion Q, Lefèvre G, Hachulla E, Hatron P-Y, Lambert M: Subcutaneous Immunoglobulin Therapy Prevents Systemic Capillary Leak Syndrome Attack. *Am J Med* 2016; 129(7): e77–8.
259. Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druey KM: High-dose intravenous immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Am J Med* 2015; 128(1): 91–5.
260. Zipponi M, Eugster R, Birrenbach T: High-dose intravenous immunoglobulins: a promising therapeutic approach for idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr1220103599.
261. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Federführung): S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. AWMF-Register-Nr. 015/050. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-050.html> (last accessed on 22 August 2019).

262. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS: Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122(4): 500–8.
263. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB: The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. *PLoS ONE* 2015; 10(10): e0141588.
264. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000112.
265. Rai R, Regan L: Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368(9535): 601–11.
266. Wong LF, Porter TF, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10): CD000112.
267. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel: Bekanntmachung Nr. 459 über die Zulassung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen. https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?page.navid=to_bookmark_official&bookmark_id=iaSaGdpDH4bq5Y1No3K (last accessed on 22 August 2019).
268. Ständige Impfkommission (STIKO): Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 22 August 2019).
269. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al.: Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344(8924): 703–7.
270. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, et al.: Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35(2): 228–33.
271. Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, Taherahmadi H, Sadeghi Sedeh B: Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30(4): 385–9.
272. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T: Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr* 2019; 204: 225-233.e8.
273. Salama A, Mueller-Eckhardt C: Use of Rh antibodies in the treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1992; 6(1): 17–25.
274. Gaines AR: Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000; 95(8): 2523–9.
275. Ahrens N, Höflich C, Bombard S, Lochs H, Kiesewetter H, Salama A: Immune tolerance induction in patients with IgA anaphylactoid reactions following long-term intravenous IgG treatment. *Clin Exp Immunol* 2008; 151(3): 455–8.
276. Salama A, Temmesfeld B, Hippenstiel S, Kalus U, Suttorp N, Kiesewetter H: A new strategy for the prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion* 2004; 44(4): 509–11.
277. Stiehm ER: Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013; 27(3): 171–8.

278. Mielke O, Fontana S, Goranova-Marinova V, et al.: Hemolysis related to intravenous immunoglobulins is dependent on the presence of anti-blood group A and B antibodies and individual susceptibility. *Transfusion* 2017; 57(11): 2629–38.
279. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z: Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9: 1299.
280. Akman AO, Kara FK, Koksall T, Cakir BC, Karagol C, Sayli T: Association of hemolysis with high dose intravenous immunoglobulin therapy in pediatric patients: An open-label prospective trial. *Transfus Apher Sci* 2017; 56(4): 531–4.
281. Krasenbrink I, Kaps M, Blaes F: IVIg-induced acute polyneuroradiculitis in a patient with CIDP? *Eur J Neurol* 2007; 14(5): e9.
282. Hamrock DJ: Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6(4): 535–42.
283. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 259–62.
284. Wada A, Yoshida R, Oda K, Fukuba E, Uchida N, Kitagaki H: Acute encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(9): 2311–5.
285. Marie I, Hervé F, Lahaxe L, Robaday S, Gerardin E, Levesque H: Intravenous immunoglobulin-associated cranial pachymeningitis. *J Intern Med* 2006; 260(2): 164–7.
286. Jarius S, Eichhorn P, Albert MH, et al.: Intravenous immunoglobulins contain naturally occurring antibodies that mimic antineutrophil cytoplasmic antibodies and activate neutrophils in a TNFalpha-dependent and Fc-receptor-independent way. *Blood* 2007; 109(10): 4376–82.
287. Rauz S, Koay S-Y, Foot B, et al.: The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye (Lond)* 2018; 32(1): 44–8.
288. Soni NG, Jeng BH: Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1): 22–7.

9	Autologe Hämotherapie	232
9.1	Autologe Erythrozytenpräparationen	232
9.1.1	Grundlagen	232
9.1.2	Präoperative Eigenblutentnahme	233
9.1.3	Akute normovolämische Hämodilution (ANH)	234
9.1.4	Maschinelle Autotransfusion (MAT)	234
9.2	Autologe Präparationen aus Thrombozyten, Plasma und/oder Serum	235
9.2.1	Autologe Thrombozytenkonzentrate (TK)	235
9.2.2	Autologes gefrorenes Frischplasma (AGFP)	235
9.2.3	Autologer Fibrinkleber	235
9.2.4	Autologes plättchenreiches Plasma (APRP) und autologes plättchenreiches Fibrin (APRF)	235
9.2.5	Autologe Serumaugentropfen (ASA)	236
9.3	Autologe Stammzellpräparationen	236
9.4	Autologe Plazentabluttransfusion	236
9.5	Literatur	237

9 Autologe Hämotherapie

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.

9.1 Autologe Erythrozytenpräparationen

9.1.1 Grundlagen

Die Herstellung autologer Erythrozytenpräparationen kann über drei Wege erfolgen: mittels präoperativer Eigenblutentnahme, präoperativer akuter normovolämischer Hämodilution (ANH) oder durch Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainageblut mittels Maschinellem Autotransfusion (MAT) (vgl. [1]).

Die klinische Bedeutung der o. g. Herstellungsverfahren autologer Erythrozytenpräparationen hat sich in den letzten Jahren gewandelt.

Als grundsätzliche Vorteile sind neben der Senkung des Bedarfs an allogenen Blutprodukten und dem Ausschluss von seltenen unerwünschten Wirkungen der Transfusion allogener Blutkomponenten wie Plasmaunverträglichkeiten, Bildung irregulärer erythrozytärer blutgruppenspezifischer Alloantikörper oder verzögerter hämolytischer Transfusionsreaktionen vor allem die Vermeidung der Übertragung pathogener Viren angeführt worden. Angesichts der großen Fortschritte in der Virussicherheit allogener Blutprodukte hat dieser Aspekt jedoch schon seit längerer Zeit an Bedeutung verloren [2].

Voraussetzung jeder autologen Hämotherapie sind eine exakte Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und eine möglichst frühe Planung anhand der notwendigen Basisdaten (Blutbild und Hämatokrit (Hk), minimal akzeptabler intra- und postoperativer Hk/Hämoglobin (Hb), Blutvolumen, voraussichtlicher Blutverlust bei der vorgesehenen Operation anhand aktueller krankenhouseigener Bedarfslisten) [3].

Anders als bei der präoperativen Eigenblutspende und der akuten normovolämischen Hämodilution geht im Falle der Maschinellen Autotransfusion vom intraoperativen Auffangen des Wundblutes kein Gefährdungsmoment aus, so dass die Indikation hierzu wesentlich großzügiger gestellt werden kann.

Bei der Indikationsstellung zu autologen Erythrozytenpräparationen soll eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die u. a. folgende Punkte berücksichtigt:

- Transfusionswahrscheinlichkeit
- Individuelle Risiken bei Transfusion allogener Blutprodukte (z. B. schwierige Versorgung polysensibilisierter Patienten, hohes Immunisierungsrisiko bei Fehlen häufiger Blutgruppenmerkmale)

1 C+

9.1.2 Präoperative Eigenblutentnahme

Das wesentliche Ziel der präoperativen Eigenblutentnahme liegt in der Vermeidung einer Fremdbluttransfusion. Das kann prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden:

- durch die Reduktion des Erythrozytenverlustes intraoperativ durch die vorherige Entnahme und Lagerung der Erythrozyten (siehe auch Prinzip der Hämodilution),
- durch einen objektivierbaren Zugewinn an Erythrozyten (extrakorporal gelagert plus in vivo regeneriert).

Entscheidend für diesen Zugewinn ist ein Entnahmekonzept, welches ein Zeitintervall zwischen der letzten Eigenblutentnahme und der geplanten Operation von mindestens drei Wochen beinhaltet. Nur so kann aufgrund der zeitabhängigen, physiologischen Gegebenheit der Erythropoese eine adäquate Erythrozytenregeneration stattfinden. Die Tatsache einer inversen, exponentiellen Beziehung zwischen Hk und Erythropoetinplasmaspiegel intensiviert die Erythropoese, je niedriger der Hk ist. In Kenntnis dieser entscheidenden Determinante führen konservative Eigenblut-Entnahmeprogramme, jeweils 1 Einheit im zeitlichen Abstand von 1 bis 2 Wochen bis kurz vor dem Operationstermin, nicht zu einem optimalen Erythrozytengewinn. Intensivierte Eigenblut-Entnahmeprogramme mit kurz aufeinanderfolgenden Entnahmen führen zu einem verstärkten erythropoetischen Stimulus und einem signifikanten Zugewinn an Erythrozytenmasse gegenüber Entnahmen im konventionellen Programm [4, 5]. Die gleichzeitige Entnahme mehrerer Erythrozytenkonzentrate mittels Apherese kann zu einem höheren Zugewinn an Erythrozyten führen [6].

Bei der Indikationsstellung zur Eigenblutentnahme muss insbesondere berücksichtigt werden, dass ein Patient nur dann von einer Eigenblutentnahme profitieren kann, wenn die Präparate auch tatsächlich transfundiert werden, die Risiken aber bereits mit Durchführung der Entnahme entstehen. So wurden im Jahr 2017 in Deutschland von 1.268 autologen Erythrozytenkonzentraten nur 528 transfundiert (42%) [7]. Ein älteres Cochrane-Review zeigte bei Patienten nach Eigenblutentnahme zwar ein um 63% erniedrigtes Risiko für allogene Transfusionen, aber zugleich ein um 29% erhöhtes Gesamt-Transfusionsrisiko (autologe oder allogene Präparate) [8].

Bei der Indikationsstellung zur Eigenblutentnahme sollen individuelle Risiken der Entnahme berücksichtigt werden.	1C+
Bei der Planung einer präoperativen Eigenblutentnahme soll eine minimale Hämoglobinkonzentration vor Eigenblutentnahme festgelegt werden, die eine transfusionsbedürftige Anämie nach Eigenblutentnahme sicher vermeidet (vgl. Kapitel 1).	1 C+
Die präoperative Eigenblutentnahme kann, sofern es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in einem intensivierten Entnahmeprogramm 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.	2 C+

Studien liefern Anhaltspunkte, dass die Effektivität der Eigenblutentnahme durch die Gabe von Erythropoetin in Kombination mit Eisenpräparaten erhöht werden kann [9, 10]. Eine

alleinige Eisensubstitutionstherapie bei Patienten ohne Eisenmangel führte in zwei Studien jedoch nicht zu einem höheren Zugewinn an Erythrozyten [11, 12].

Die Kryokonservierung von Eigenblut ist nur in wenigen Zentren etabliert [13]. Die Indikation ist auf polysensibilisierte Patienten mit komplexem Antikörperspektrum sowie Patienten mit seltenen Blutgruppen und potenzieller Gefahr der Immunisierung gegen hochfrequente Antigene beschränkt.

9.1.3 Akute normovolämische Hämodilution (ANH)

Das wesentliche Ziel der ANH liegt in der Reduktion des intraoperativen Erythrozytenverlustes durch die vorherige Entnahme und Lagerung der Erythrozyten. Die ANH kommt für Patienten mit hochnormalen präoperativen Hk-/Hb-Werten infrage, bei denen ein intraoperativer Blutverlust von mehr als 50% des Körperblutvolumens zu erwarten ist und die aufgrund ihres Gesamtzustandes eine Verdünnungsanämie tolerieren können [14, 15]. Im Rahmen der Nutzen-Risiko-Abwägung ist zu beachten, dass der Einspareffekt bei höchstens 1 bis 1,5 allogenen Erythrozytenkonzentraten liegt [16, 17]. Da viele Studien zur ANH mit kolloidalen Volumenersatzlösungen oder Albumin durchgeführt wurden, die aktuell in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen sind, kann zur Zeit keine sichere Empfehlung in Bezug auf eine ANH ausgesprochen werden.

9.1.4 Maschinelle Autotransfusion (MAT)

Das aus dem Wundgebiet steril abgesaugte Blut wird maschinell aufgearbeitet und als gewaschene Erythrozytensuspension retransfundiert. Die Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie sind zu beachten [1].

Nach aktuellen Metaanalysen führt die intraoperative MAT zu einer Verringerung des Transfusionsbedarfes und könnte auch mit einem geringeren Risiko für Infektionen einhergehen [18–20]. Die postoperative MAT war ebenfalls mit einer Einsparung von Blutprodukten verbunden [19]. Die Evidenz für die Auswirkungen sowohl der intra- als auch der postoperativen MAT ist nach Ansicht der Autoren des Cochrane-Reviews sowie des britischen *National Clinical Guideline Centre* allerdings niedrig, da nur Studien mit durchweg hohem *Confounding*-Risiko vorliegen und die Effektgrößen nicht sicher klinisch relevant sind.

Die MAT ist vor allem bei Operationen indiziert, bei denen ein Blutverlust von mehr als 10% des Körperblutvolumens erwartet wird, z. B. bei orthopädischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen, bzw. akut eintritt (Notfalloperation) [18, 21, 22].

Zur Prophylaxe des Krankheitsbildes einer Fruchtwasserembolie kann bei geburtshilflichen Operationen zur Retransfusion des MAT-Blutes ein Leukozytenfilter verwendet werden. Dieser kann gelegentlich Hypotensionen auslösen und erlaubt nur niedrige Reinfusionsraten, so dass die Verwendung in den britischen Leitlinien nicht empfohlen wird [22]. Unabhängig von der Verwendung eines Leukozytenfilters traten in aktuellen Studien keine Fruchtwasserembolien auf. Auch das bei geburtshilflichen Operationen theoretisch existierende Risiko eines Morbus hämolyticus bei Folgeschwangerschaften durch Transfusion fetaler Erythrozyten ließ sich nicht nachweisen [23, 24]. Auf der Basis dieser Daten ist die MAT auch im geburtshilflichen Bereich sicher durchführbar.

Sowohl bei zu erwartendem als auch bei intraoperativ akut auftretendem Blutverlust von mehr als 10% des Körperblutvolumens [22] außerhalb der Tumorchirurgie soll der Einsatz der Maschinellen Autotransfusion unter Beachtung der Kontraindikationen geprüft werden.	1 C+
Bei Patienten mit erwartetem hohem postoperativem Blutverlust (100 ml/Stunde in den ersten 6 Stunden) [22] sollte der Einsatz der Maschinellen Autotransfusion erwogen werden.	2 A

Bei der Entscheidung über die Retransfusion des aufbereiteten MAT-Blutes sind die in Kapitel 1 genannten Trigger nicht uneingeschränkt übertragbar. Bei der Indikationsstellung zur Retransfusion aufbereiteten MAT-Blutes sind insbesondere die Kreislaufsituation und der Volumenstatus des Patienten sowie der postoperative Blutverlust zu berücksichtigen.

9.2 Autologe Präparationen aus Thrombozyten, Plasma und/oder Serum

9.2.1 Autologe Thrombozytenkonzentrate (TK)

Die Anwendung ist auf spezielle Indikationen beschränkt, da die Haltbarkeit von autologen TK ebenso wie bei allogenen Produkten durch die Gefahr der bakteriellen Kontamination auf wenige Tage beschränkt ist [1]. Vereinzelt wurde über den Einsatz von autologen TK bei kardiochirurgischen Operationen [25] und als supportive Behandlung bei Hochdosis-Chemotherapie [26] berichtet. Die Kryokonservierung von autologen TK ist nur in einzelnen Zentren etabliert, speziellen Indikationen vorbehalten und geht mit einer geringeren in vivo *Recovery* einher [27].

9.2.2 Autologes gefrorenes Frischplasma (AGFP)

Im Rahmen der Auftrennung bei der Herstellung von Eigenblut [1] wird regelmäßig AGFP produziert, welches intra- und postoperativ zur Verfügung steht. Bzgl. der Indikationen für Therapeutisches Plasma wird auf Kapitel 4 verwiesen. Bei langfristig planbaren Operationen mit absehbar großem Blutverlust, z. B. Hüftendoprothesenwechsel oder Wirbelsäulenoperationen, stellt die präoperative Gewinnung mehrerer Einheiten AGFP mittels Plasmapherese eine Möglichkeit dar, in Kombination mit MAT-Blut einen autologen Volumenersatz auch bei Verlust großer Mengen durchzuführen.

9.2.3 Autologer Fibrinkleber

Als Alternative zu Fibrinklebern aus gepooltem Plasma wurde autologer Fibrinkleber erfolgreich angewendet, ohne dass bislang ein einheitliches Vorgehen etabliert ist [28].

9.2.4 Autologes plättchenreiches Plasma (APRP) und autologes plättchenreiches Fibrin (APRF)

APRP wird aus geringen Mengen (ca. 10 bis 80 ml) antikoagulierte Eigenblut mittels Zentrifugation gewonnen. Zur Herstellung von APRF wird Vollblut ohne Zusatz von Antikoagulans zentrifugiert, so dass das Blut während der Zentrifugation gerinnt. Beide Präparationen werden zur Förderung der Wundheilung nach lokaler Applikation verwendet [29–37]. Ebenfalls wird APRP in der Augenheilkunde in der Therapie des Makulaforamens angewandt [38].

Als Wirkmechanismus wird die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Thrombozyten angesehen. Die Zusammensetzung der Produkte variiert je nach Präparationsweise [34].

Von der *European Association for Osseointegration* (EAO) wird der Einsatz von APRF zum Kieferkammerhalt nach Zahnextraktion (*Ridge Preservation*) empfohlen [29].

9.2.5 Autologe Serumaugentropfen (ASA)

Zur Herstellung von ASA wird Serum aus einer nicht antikoagulierten Vollblutspende des Patienten gewonnen. Teilweise erfolgt eine Verdünnung des Serums, z. B. mit normotoner Kochsalzlösung [39, 40]. Das Produkt wird auf jeweils eine Tagesdosis enthaltende Applikatoren verteilt und tiefgefroren. Die Lagerung erfolgt bei -20 °C oder kälter. Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit bei einer Lagerungstemperatur von +2 °C bis +8 °C noch 24 Stunden. Je nach Dosierung der Therapie können Vollblutspenden alle 3 Monate erforderlich sein. Bei regelmäßiger autologer Spende zur Herstellung von ASA sind Maßnahmen zur Vermeidung einer Anämie aufgrund repetitiver Blutentnahmen erforderlich (z. B. Eisensubstitution).

Nach der Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands sind ASA eine Option zur lokalen Therapie des Trockenen Auges bei unzureichender Wirkung konventioneller Tränenersatzmittel [41]. Die Leitlinien des *Royal College of Ophthalmologists* in Großbritannien empfehlen den Einsatz bei unzureichender Wirkung konventioneller Tränenersatzmittel, z. B. bei Sjögren-Syndrom, neurotropher Keratopathie oder Immunerkrankungen der Augenoberfläche wie Stevens-Johnson Syndrom, okulärer Graft-versus-host-Erkrankung oder okulärem Pemphigoid, sowie als supportive Therapie nach bestimmten ophthalmologischen Operationen [39]. Trotz vieler, oft kleiner Beobachtungsstudien liegen zum Vergleich mit herkömmlichen Tränenersatzmitteln nur wenige randomisierte Studien mit sehr geringen Fallzahlen vor [39, 40, 42].

9.3 Autologe Stammzellpräparationen

Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) [1] und zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen [43] wird verwiesen.

9.4 Autologe Plazentabluttransfusion

Etwa die Hälfte des gesamten fetoplazentaren Blutvolumens befindet sich in der Plazenta. Verzögertes Abnabeln um 30 bis 120 s bei Frühgeborenen vergrößert das zirkulierende Blutvolumen, erhöht den Hk und die Hb-Konzentration, verringert die Transfusionshäufigkeit, stabilisiert die Zirkulation, reduziert die Mortalität sowie die Rate an Hirnblutungen und nekrotisierender Enterokolitis [44–47]. Allerdings muss mit einer stärkeren Hyperbilirubinämie gerechnet werden [47]. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied im kombinierten Zielkriterium Tod oder schwere Morbidität bei 36 postmenstruellen Wochen. Allerdings gab es in der Gruppe mit verzögertem Abnabeln zahlreiche Protokollverletzungen [48]. In den britischen Leitlinien zur fetalen und pädiatrischen Transfusion von 2016 wird verzögertes Abnabeln für reife Neugeborene und Frühgeborene empfohlen [49].

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

Mehrmaliges Ausstreichen der Nabelschnur scheint einen ähnlichen Effekt zu haben wie verzögertes Abnabeln [50–52]. In der Post-hoc-Analyse einer randomisierten Studie an 474

Frühgeborenen, die verzögertes Abnabeln mit mehrfachem Ausstreichen der Nabelschnur verglichen, traten jedoch bei extremen Frühgeborenen (23 bis 27 Schwangerschaftswochen) nach Ausstreichen der Nabelschnur häufiger intrakranielle Blutungen auf [53].

9.5 Literatur

1. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
2. Brecher ME, Goodnough LT: The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 2001; 41(12): 1459–62.
3. Axelrod FB, Pepkowitz SH, Goldfinger D: Establishment of a schedule of optimal preoperative collection of autologous blood. *Transfusion* 1989; 29(8): 677–80.
4. Singbartl G: Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical parameters determine efficacy of the autologous predeposit. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(3): 143–51.
5. Singbartl G, Malgorzata S, Quoss A: Preoperative autologous blood donation - part II. Adapting the predeposit concept to the physiological basics of erythropoiesis improves its efficacy. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(3): 153–60.
6. Singbartl G: Pre-operative autologous blood donation: clinical parameters and efficacy. *Blood Transfus* 2011; 9(1): 10–8.
7. Paul-Ehrlich-Institut: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). <https://www.pei.de/DE/newsroom/pflichtberichte/21tfg/21-tfg-berichte-inhalt.html;jsessionid=8023C45D47B62A6896D8A5ED5C098159.intranet222> (last accessed on 23 April 2021 (Internetseiten wurden verändert)).
8. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al.: Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2): CD003602.
9. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ: Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006; 21(3): 320–6.
10. Li Y, Yin P, Lv H, Meng Y, Zhang L, Tang P: A meta-analysis and systematic review evaluating the use of erythropoietin in total hip and knee arthroplasty. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1191–204.
11. Weisbach V, Skoda P, Rippel R, et al.: Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion* 1999; 39(5): 465–72.
12. Tseliou P, Apostolopoulos DJ, Chronopoulos G, Antonopoulos A, Korovesis P: Experience with predeposition of autologous blood in elective orthopaedic and plastic surgery: the role of oral iron medication. *Haematologia (Budap)* 2002; 32(4): 355–61.
13. Mempel W: Tiefgefrierung der Erythrozyten bereits eine Routinemaßnahme. In: Schleinzner W, Singbartl G (eds.): *Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin [CAT-Symposium, Hamburg, 18. - 19. Januar 1991]*. Basel: Karger 1993; 223–227.
14. Kick O, Daniel E: Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1997; 37(2): 141–3.
15. Terai A, Terada N, Yoshimura K, et al.: Use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2005; 65(6): 1152–6.
16. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; 86(1): 9–15.

17. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to reduce the need for allogeneic blood.: Statement of the Working Group „Autologous Haemotherapy“ der DGTI. *Transfus Med Hemother* 2000; 27(4): 213–6.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Blood Transfusion: NICE Guideline, No. 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327570/> (last accessed on 3 February 2020).
19. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA: Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(3): CD001888.
20. Meybohm P, Choorapoikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR: Washed cell salvage in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(31): e4490.
21. Seyfried T, Hansen E: Maschinelle Autotransfusion. *Anaesthesist* 2019; 68(2): 69–82.
22. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, et al.: Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018; 73(9): 1141–50.
23. Sullivan IJ, Ralph CJ: Obstetric intra-operative cell salvage: a review of an established cell salvage service with 1170 re-infused cases. *Anaesthesia* 2019; 74(8): 976–83.
24. Khan KS, Moore P, Wilson M, et al.: A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess* 2018; 22(2): 1–88.
25. Yokomuro M, Ebine K, Shiroma K, et al.: Safety and efficacy of autologous platelet transfusion in cardiac surgery: comparison of cryopreservation, blood collection on the day before surgery, and blood collection during surgery. *Cryobiology* 1999; 38(3): 236–42.
26. Torretta L, Perotti C, Pedrazzoli P, et al.: Autologous platelet collection and storage to support thrombocytopenia in patients undergoing high-dose chemotherapy and circulating progenitor cell transplantation for high-risk breast cancer. *Vox Sang* 1998; 75(3): 224–9.
27. Gerber B, Alberio L, Rochat S, et al.: Safety and efficacy of cryopreserved autologous platelet concentrates in HLA-alloimmunized patients with hematologic malignancies. *Transfusion* 2016; 56(10): 2426–37.
28. Montana M, Tabélé C, Curti C, et al.: Organic glues or fibrin glues from pooled plasma: efficacy, safety and potential as scaffold delivery systems. *J Pharm Pharm Sci* 2012; 15(1): 124–40.
29. Schliephake H, Sicilia A, Nawas BA, et al.: Drugs and diseases: Summary and consensus statements of group 1. The 5th EAO Consensus Conference 2018. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29 Suppl 18: 93–9.
30. Panda S, Karanxha L, Goker F, et al.: Autologous Platelet Concentrates in Treatment of Furcation Defects-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): 1347.
31. Chang H-C, Sung C-W, Lin M-H: Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined With Ablative Fractional Carbon Dioxide Laser for Acne Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J* 2019; 39(7): NP279-NP287.
32. Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andia I, et al.: Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2019; 27(2): 170–82.
33. Houck DA, Kraeutler MJ, Thornton LB, McCarty EC, Bravman JT: Treatment of Lateral Epicondylitis With Autologous Blood, Platelet-Rich Plasma, or Corticosteroid Injections:

- A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(3): 2325967119831052.
34. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL: Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018; 11(4): 624–34.
 35. Li A, Yang H, Zhang J, Chen S, Wang H, Gao Y: Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(11): e14759.
 36. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, et al.: Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2019; 22(1S): S1-S74.
 37. Wang Y, Han C, Hao J, Ren Y, Wang J: Wirksamkeit von Injektionen mit „platelet-rich plasma“ zur Behandlung einer Achillessehnenentzündung Systematischer Review von qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien. *Orthopade* 2019; 48(9): 784–91.
 38. Engelmann K, Sievert U, Hölig K, et al.: Wirkung von autologem Thrombozytenkonzentrat auf den anatomischen und funktionellen Erfolg bei der Chirurgie des Makulaforamens im Spätstadium: Eine retrospektive Analyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(11-12): 1289–98.
 39. Rauz S, Koay S-Y, Foot B, et al.: The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye (Lond)* 2018; 32(1): 44–8.
 40. Soni NG, Jeng BH: Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1): 22–7.
 41. Bundesverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft: Leitlinie Nr. 11, Trockenes Auge. <https://augeninfo.de/leit/leit11.pdf>.
 42. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK: Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD009327.
 43. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung. DOI: 10.3238/arztebl.2019.rl_haematop_sz02 (last accessed on 20 August 2019).
 44. Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al.: Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124(1): 47–56.
 45. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al.: Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(1): 1–18.
 46. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(8): CD003248.
 47. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD003248.
 48. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al.: Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2017; 377(25): 2445–55.
 49. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
 50. Al-Wassia H, Shah PS: Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169(1): 18–25.
 51. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, Veciana M de: The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2013; 33(10): 763–7.

52. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, et al.: Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1): 205–11.
53. Katheria A, Reister F, Essers J, et al.: Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019; 322(19): 1877–86.

10	Unerwünschte Wirkungen	242
10.1	Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akut auftretenden Transfusionsreaktionen	242
10.2	Akut auftretende Transfusionsreaktionen	246
10.2.1	Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR)	246
10.2.2	Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)	249
10.2.3	Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR)	250
10.2.4	Transfusionsbedingte bakterielle Infektion	253
10.2.5	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	254
10.2.6	Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)	257
10.2.7	Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion	259
10.2.7.1	Hypothermie	259
10.2.7.2	Hyperkaliämie	260
10.2.7.3	Zitratreaktionen	261
10.2.7.4	Hyperhämolytische Transfusionsreaktion (HHTR)	261
10.2.7.5	Hypotensive Transfusionsreaktion (HAT)	262
10.3	Verzögert auftretende Nebenwirkungen	263
10.3.1	Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)	263
10.3.2	Posttransfusionelle Purpura (PTP)	264
10.3.3	Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD)	265
10.3.4	Transfusionsassoziierte Virusinfektionen	266
10.3.5	Transfusionsassoziierte Parasitosen	266
10.3.6	Weitere verzögert auftretende und sonstige Nebenwirkungen	267
10.3.6.1	Übertragung von Prionen (Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)	267
10.3.6.2	Transfusionshämosiderose (Erythrozytenkonzentrate)	267
10.3.6.3	Hemmkörperbildung	267
10.3.6.4	Unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher	267
10.3.6.5	Transfusions-assoziierte Immunmodulation (TRIM)	267
10.4	Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikationen zur Transfusion CMV- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte	268
10.4.1	Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten	268
10.4.2	Empfehlungen zur CMV- und Parvovirus B19-Sicherheit von Blutprodukten	272
	Zytomegalievirus (CMV)	272
	Parvovirus B19	...274
10.5	Dokumentation und Meldung	275
10.6	Literatur	275

10 Unerwünschte Wirkungen

10.1 Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akut auftretenden Transfusionsreaktionen

Akut auftretende Transfusionsreaktionen umfassen alle unerwünschten Reaktionen (*Adverse Reactions*) bei der Gabe von Blutkomponenten, die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung stehen, d. h. in der Regel während der Komponentengabe oder in einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Komponentengabe auftreten. Je nach Ausprägung der klinischen Reaktion können diese Nebenwirkungen in drei Schweregrade ([vgl. Tabelle 10.1.1](#)) eingeordnet werden.

Tab. 10.1.1: Klinische Einordnung akuter Transfusionsreaktionen

	Klinische Symptomatik	Wahrscheinliche Ursachen	Unmittelbares Vorgehen	Weitere unmittelbare Abklärung
I	Urtikaria und/oder Pruritus	Allergische Reaktion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Transfusion unterbrechen 2. Klinische Untersuchung 3. Antihistaminika erwägen 4. 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Transfusion unterbrechen 2. Klinische Untersuchung 3. Antihistaminika/Pa racetamol erwägen 4. Patient beobachten 5. Falls dringender Transfusionsbedarf: Transfusion weiterer Komponenten (nicht der auslösenden Komponente) unter engmaschiger Kontrolle 	Ausschluss einer Hämolyse (siehe Kapitel 10.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (siehe Kapitel 10.2.4)

	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)	1. Transfusion unterbrechen 2. Klinische Untersuchung 3. Unmittelbare Notfallversorgung nach Leitsymptomen (Kreislauf, Atemwege)	Verwechslung ausschließen Ggf. Bedside-Test wiederholen Ausschluss einer Hämolyse (siehe Kapitel 10.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (siehe Kapitel 10.2.4) Bei führender Lungensymptomatik: Ausschluss TRALI (siehe Tabelle 10.1.2 ; siehe Kapitel 10.2.5)

Die häufigsten akuten Reaktionen sind Fieber, Schüttelfrost und Urtikaria. Die häufigsten schwerwiegenden Reaktionen umfassen akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR), transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO), hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR) und Fehltransfusionen (Spontanmeldungen 2016-2017, bestätigt) [1].

Treten während der Transfusion unerwünschte Reaktionen auf, so muss die Transfusion je nach Schwere und Art der Symptome unterbrochen bzw. abgebrochen und der transfundierende Arzt sofort benachrichtigt werden. Der venöse Zugang ist für eine möglicherweise erforderlich werdende Therapie offen zu halten. Bis zur Klärung sollte, soweit klinisch vertretbar, die Gabe weiterer Blutkomponenten unterbleiben. Der Patient bedarf bis zum Abklingen der Symptome der kontinuierlichen Überwachung [2].

Vorrangig ist der Nachweis bzw. Ausschluss einer intravasalen Hämolyse, die durch den sofortigen Nachweis einer Rotverfärbung des Plasmas und/oder des Urins erkennbar ist und durch eine Bestimmung des freien Hämoglobins zu objektivieren ist. Da dieser Parameter in Akutlabors häufig nicht zur Verfügung steht, kann alternativ Haptoglobin bestimmt werden, hier sind jedoch u. U. Verlaufsmessungen erforderlich, da Haptoglobin als Akute-Phase-Protein starken Schwankungen unterliegt.

Um die Informationswege kurz zu halten, ist - entsprechend den Vorgaben des hausinternen Qualitätssicherungssystems - möglichst durch den transfundierenden Arzt dafür Sorge zu tragen, dass das asservierte Material (verschlossener Blutbeutel, EDTA-Blutprobe des Patienten, ggf. weitere Blutproben falls hausintern vorgegeben) mit

schriftlichen Unterlagen an das immunhämatologische Labor geschickt wird, wenn weiterführende Untersuchungen erforderlich sind. Bei hämolytischen Transfusionsreaktion sollte ein transfusionsmedizinisch erfahrenes Laboratorium eingeschaltet werden [2].

Bei allen Grad III-Reaktionen (siehe Tabelle 10.1.1) soll eine akute hämolytische Transfusionsreaktion mit intravasaler Hämolyse ausgeschlossen werden.	1 C+
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+
Bei Transfusionsreaktionen mit führender Lungensymptomatik soll eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ausgeschlossen werden.	1 C+

Tab. 10.1.2: Klinische Differenzialdiagnostik bei akuter Transfusionsreaktion mit führender Lungensymptomatik [3, 4]

	TACO (Transfusions- assoziierte Volumenüber- ladung)	TRALI (Transfusions- assoziierte akute Lungenin- suffizienz)	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

	TACO (Transfusions- assoziierte Volumenüber- ladung)	TRALI (Transfusions- assoziierte akute Lungenin- suffizienz)	TAD (Transfusions- assoziierte Dyspnoe)
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
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

Abkürzungen:

HNA = Humane Neutrophilen-Antigene

HLA = Humane Leukozytenantigene

BNP = Brain Natriuretic Peptide.

10.2 Akut auftretende Transfusionsreaktionen

10.2.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR)

Definition gemäß *International Society of Blood Transfusion (ISBT, Working Party on Haemovigilance)* [4]:

Die hämolytische Transfusionsreaktion ist durch klinische Symptome und Laborbefunde einer transfusionsassoziierten Hämolyse gekennzeichnet. Die Hämolyse kann intravasal oder extravasal sowie akut (innerhalb von 24 Stunden) oder verzögert auftreten (> 24 Stunden bis 28 Tage).

Häufige Symptome und Laborbefunde einer AHTR

- ◆ Fieber
- ◆ Frösteln/Schüttelfrost
- ◆ Gesichtsrötung
- ◆ Rückenschmerzen
- ◆ Abdominelle Schmerzen
- ◆ Schmerzen in der Nierengegend
- ◆ Übelkeit/Erbrechen
- ◆ Diarrhoe
- ◆ Hypotension
- ◆ Blässe
- ◆ Ikterus
- ◆ Oligo-/Anurie
- ◆ Diffuse Blutungen
- ◆ Dunkler Urin

Häufige Laborbefunde

- ◆ Hämoglobinämie
- ◆ Hämoglobinurie
- ◆ Abfall des Serum-Haptoglobinspiegels
- ◆ Anstieg des unkonjugierten (indirekten) Bilirubinspiegels
- ◆ Anstieg des Lactatdehydrogenase (LDH) – Spiegels
- ◆ Abfall des Hämoglobinspiegels

In Fällen einer AHTR sind nicht alle klinischen Symptome und Laborbefunde vorhanden. In der Regel zeigt die blutgruppenserologische Untersuchung auffällige Befunde. Die Abwesenheit blutgruppenserologischer Auffälligkeiten schließt eine AHTR nicht aus. Nicht-immunologische Faktoren, z. B. Fehlfunktion einer Pumpe oder eines Blutwärmegerätes, Beimengung hypotoner Lösungen, können ebenfalls zu einer AHTR führen (siehe unten).

Ätiologie und Vorkommen

Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp haben ihre Ursache in der Regel im Vorliegen von Alloantikörpern im Empfängerserum gegen Antigene auf den transfundierten

Erythrozyten. Sie treten daher in typischer Weise bei AB0-inkompatibler Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) auf, meist bei Übertragung eines EK der Blutgruppe A auf einen Empfänger mit der Blutgruppe 0 (major-inkompatible Transfusion). Bei einer rein zufällig erfolgenden Fehlzusammenführung eines EK besteht eine Wahrscheinlichkeit von etwa einem Drittel, dass es hierbei zu einer major-inkompatiblen Übertragung kommt. Die hämolytische Transfusionsreaktion (akut und verzögert) ist die dritthäufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion (Spontanmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut, 2016-2017) [1]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden 74 bestätigte Fälle einer hämolytischen Transfusionsreaktion (drei Todesfälle) sowie 52 Fehltransfusionen mit schwerwiegender Reaktion (drei Todesfälle) gemeldet [1]. Granulozytenkonzentrate (GK) enthalten herstellungsbedingt einen relativ hohen Anteil an Erythrozyten, sodass hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp auch bei AB0-inkompatibler Granulozytentransfusion gesehen werden.

Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp können nach Transfusion von AB0-inkompatiblen, plasmahaltigen Blutkomponenten (Thrombozytenkonzentrate [TK], Therapeutisches Plasma) auftreten, wenn der Spender hochtitrige, hämolytisch wirksame AB0-Antikörper besitzt und/oder relativ große Volumina transfundiert werden, z. B. bei Neugeborenen und Kindern (minor-inkompatible Transfusion).

Präformierte Alloantikörper im Empfängerserum gegen andere Blutgruppenmerkmale (wie die des Rhesus-Systems) sind selten die Ursache einer hämolytischen Sofortreaktion.

Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel: Fieber, Schweißausbruch, Tachykardie, Hypotonie/Schock, Schüttelfrost, Unruhe, Angst, Rücken-/Flanken-/Brustschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle, gesichts-/stammbetonte Hautrötung, Übelkeit und Erbrechen sowie Dyspnoe werden beobachtet. Im Anschluss an die Hämolyse können Blutungen durch disseminierte intravasale Gerinnung, Hämoglobinurie und Nierenversagen beobachtet werden.

Bei Patienten in Narkose können Hypotonie und ungewöhnlich starke Blutungen im Wundgebiet die einzigen Symptome sein.

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) soll die Identität des Patienten und der Blutkomponente sowie die ABO-Kompatibilität unter Heranziehung der Begleitpapiere geprüft werden.	1 C+
Der ABO-Identitätstest (Bedside-Test) soll an einer neuen Blutprobe des Patienten und einer neuen Probe aus der implizierten Blutkomponente wiederholt werden.	1 C+

Laboratoriumsdiagnostik

Bei Verdacht auf eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) soll folgende Labordiagnostik durchgeführt werden: Visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas auf Rotfärbung, Bestimmung des freien Hämoglobins im Plasma sowie des freien Hämoglobins im Urin.	1 C+
Falls eine Messung des 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+

Differenzialdiagnosen

Schock bei bakterieller Kontamination ([siehe Abschnitt 10.2.4](#)), anaphylaktische Reaktion ([siehe Abschnitt 10.2.3](#)).

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie).

Bei Fehltransfusionen soll das zuständige Labor unmittelbar informiert werden (ein weiterer Patient könnte infolge Überkreuz-Verwechslung betroffen sein!).	1 C+
Eine ausreichende Ausscheidung des freien Hämoglobins soll sichergestellt werden (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration).	1 C+
Der Gerinnungsstatus soll überwacht werden.	1 C+

Keine Evidenz existiert für spezifische Interventionen in der Behandlung der AHTR. Im Rahmen von Fallberichten/Fallserien wurde ein Nutzen der Behandlung mit Erythrozyten- und/oder Plasmaaustausch, Komplementinhibitoren oder i. v.-Immunglobulin beschrieben [5].

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

Prophylaxe

Die Festlegungen der Richtlinie Hämotherapie zur Sicherstellung der Patientenidentität und ABO-Kompatibilität sind einzuhalten. Siehe auch: Synopse der Prozess-Schritte zur sicheren Transfusion, Musterarbeitsanweisung zur Transfusion von EK [6]. Technologien zur Identifikation des Patienten und der Blutprodukte (Barcode, RFID) können die Transfusionsicherheit erhöhen [5].

Transfusion hämolytischer Erythrozytenkonzentrate

Hämolysen in nennenswertem Umfang können bei nicht sachgerechter Lagerung (akzidentelles Gefrieren!), unsachgemäßer Erwärmung oder durch unzulässige Beimischung von Medikamenten und hyper- oder hypotonen Lösungen zum EK auftreten.

Das Auftreten schwerwiegender Gerinnungsstörungen mit Gefahr der disseminierten intravasalen Gerinnung ist nicht auszuschließen. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, der Gerinnungsstatus ist wiederholt zu prüfen. Die Festlegungen der Richtlinie Hämotherapie zur Lagerung, zum Transport, zur Handhabung und zur Transfusion von EK sind einzuhalten [2].

10.2.2 Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)

Definition

Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome während oder innerhalb von 4 Stunden nach Transfusion:

- ◆ Fieber (≥ 38 °C oral oder äquivalent oder Temperaturanstieg um ≥ 1 °C),
- ◆ Frösteln/Schüttelfrost,
- ◆ ggf. begleitet von Kopfschmerzen und Übelkeit.

Ausschluss einer hämolytischen Transfusionsreaktion, einer bakteriellen Kontamination oder einer Folge der Grunderkrankung. Die FNHTR kann ohne Fieber auftreten (nur Frösteln/Schüttelfrost) [4].

Ätiologie und Vorkommen

Die Freisetzung von Zellinhaltsstoffen aus Leukozyten während der Herstellung, Lagerung oder Transfusion wird als eine wesentliche Ursache febriler Reaktionen angenommen. Febrile Reaktionen können auch auftreten, wenn antileukozytäre Antikörper des Empfängers (insbesondere HLA-Antikörper) mit kontaminierenden Leukozyten in TK oder GK oder

antithrombozytäre Antikörper mit HPA- und/oder HLA-Merkmalen der transfundierten Thrombozyten reagieren. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen werden seit Einführung der allgemeinen Leukozytendepletion nur noch sehr selten beobachtet (< 0,1%) [7–10].

Symptomatik

Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1 °C), Schüttelfrost, Kältegefühl, die meist 30 bis 60 Minuten nach Einleitung der Transfusion beginnen; gelegentlich Hypotension und gesichts-/stamm-betonte Hautrötungen („Flush“).

Diagnostik

Eine spezifische Diagnostik steht nicht zur Verfügung.

Differenzialdiagnosen

Akute Hämolyse, allergische Reaktion, bakteriell kontaminierte Blutkomponente.

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie).

Akut auszuschließen sind die intravasale Hämolyse (u. a. Fehltransfusion/Verwechslung, [siehe Abschnitt 10.2.1](#)) und bei Temperaturanstieg über 2 °C oder anderen Zeichen eine septischen Transfusionsreaktion [5].

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+
Die febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) soll mit Antipyretika behandelt werden [5].	1 A
Schüttelfrost im Rahmen einer febrilen, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion (FNHTR) könnte mit Pethidin behandelt werden [5].	2 C

Prophylaxe

Eine Prämedikation mit Antipyretika zur Prophylaxe einer FNHTR ist nicht effektiv und soll daher nicht erfolgen [5].	1 A
--	------------

10.2.3 Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR)

Definition

Eine allergische Reaktion entsteht typischerweise durch Interaktion eines Allergens und präformierten Antikörpern. Ein Anstieg des Serumspiegels der Mastzell-Tryptase stellt ein Hilfsmittel zur Bestätigung einer anaphylaktischen Reaktion dar. Absoluter IgA-Mangel und/oder Anti-IgA im Empfänger sind mit schweren allergischen Reaktionen assoziiert worden, stellen jedoch nur eine seltene Ursache neben vielen anderen dar [4].

Ätiologie und Vorkommen

Als übliche Ursache allergischer Reaktionen werden Antikörper im Empfängerserum gegen Plasmaproteine des Spenders angesehen. Die akute/allergische Transfusionsreaktion ist mit Abstand die häufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion [1]. Auf Grundlage der Spontanmeldungen 2016 bis 2017 an das PEI wird die Rate schwerwiegender ATR mit $25,66/10^6$ Erythrozytenkonzentrate, $77,63/10^6$ Thrombozytenkonzentrate und $19,13/10^6$ Plasmen angegeben. In diesem Zeitraum wurden 309 bestätigte Fälle, davon drei tödliche Verläufe gemeldet [1].

Symptomatik [4]

Eine allergische Reaktion kann auf mukokutane Symptome beschränkt sein:

- Makulopapulöses (morbilliformes) Exanthem mit Juckreiz,
- Urtikaria,
- Lokalisiertes Angioödem,
- Ödem der Lippen, Zunge und Uvula,
- periorbitaler Juckreiz, Erythem und Ödem,
- konjunktivales Ödem,

die während oder innerhalb von 4 Stunden nach Transfusion auftreten. Bleibt die Symptomatik auf mukokutane Symptome beschränkt, ist die Reaktion nicht unmittelbar lebensbedrohend und spricht schnell auf symptomatische Behandlung an (Antihistaminika, Glukokortikoide). Der Schweregrad dieser allergischen Reaktion wird als Grad I, d. h. nicht-schwerwiegend, klassifiziert.

Eine allergische Reaktion kann das respiratorische und kardiovaskuläre System involvieren und sich als anaphylaktische Reaktion präsentieren. Eine anaphylaktische Reaktion ist, zusätzlich zu mukokutanen Symptomen, durch Kompromittierung der Luftwege oder schwere Hypotonie, die Vasopressortherapie erfordert, oder assoziierte Symptome, z. B. Hypotonie, Synkope, gekennzeichnet. Die respiratorischen Symptome können sich laryngeal, z. B. durch Engegefühl im Rachen, Dysphagie, Dysphonie, Heiserkeit und Stridor, oder pulmonal, z. B. durch Dyspnoe, Husten, Giemen/Bronchospasmus und Hypoxämie manifestieren. Eine anaphylaktische Reaktion tritt in der Regel während oder sehr kurz nach Transfusion auf. Der Schweregrad dieser allergischen Reaktion wird abhängig vom Verlauf und dem Ausgang als Grad II (schwerwiegend), III (lebensbedrohend) oder IV (Tod) klassifiziert.

Diagnostik

Akut auszuschließen sind bei Grad III-Reaktionen die intravasale Hämolyse und eine bakterielle Kontamination der Blutkomponente ([siehe Abschnitt 10.1](#)). Diagnostik im Rahmen der Sekundärprophylaxe: siehe unten.

Differenzialdiagnosen

Akute Hämolyse, bakterielle Kontamination der Blutkomponente.

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie [11]. Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie).

Milde allergische Transfusionsreaktionen (Grad I) sollten auf die Gabe von Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten) ansprechen [5].

Die Stadien bezogene Behandlung der akuten allergischen/anaphylaktischen Transfusionsreaktion soll wie bei anderen allergischen Reaktionen erfolgen [11].	1 A
---	------------

Wenn allergische Transfusionsreaktionen auf kutane Symptome beschränkt bleiben, kann die Transfusion mit demselben Blutprodukt mit reduzierter Flussgeschwindigkeit und unter direkter Beobachtung fortgesetzt werden, wenn die Symptome auf die Behandlung angesprochen haben [5].

(Sekundär-)Prophylaxe

Die Reduktion von Plasmaproteinen aus zellulären Blutprodukten durch Waschen oder Zentrifugation reduziert die Inzidenz allergischer Reaktionen. Beide Maßnahmen mindern jedoch die Produktqualität und verkürzen die Haltbarkeit [5]. TK, die mit Additivlösungen hergestellt werden, haben einen geringeren Plasmaanteil und zeigen eine niedrigere Rate allergischer Reaktionen [5].

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 Thrombozytenkonzentraten transfundiert werden. Plasmatransfusionen könnten bei diesen Patienten mit IgA-Mangelplasmen 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

10.2.4 Transfusionsbedingte bakterielle Infektion

Definition gemäß [1]

Auftreten von Fieber > 39 °C oder ein Temperaturanstieg um 2 °C innerhalb von 24 Stunden, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie; Nachweis des Bakteriums und ggf. desselben Bakterienstammes im transfundierten Blutprodukt und/oder beim Empfänger.

Ätiologie und Vorkommen

Mikroorganismen aus dem Blut oder von der Haut des Spenders können zur Kontamination von Blutprodukten führen. Aufgrund der Lagertemperatur können sich in EK nur wenige Keimarten ausreichend vermehren, darunter typischerweise Yersinien, die einen Endotoxinschock beim Empfänger auslösen können (Einzelfälle). In TK hingegen können sich auch übliche residente Keime der Spenderhautflora vermehren, wie Koagulase-negative Staphylokokken und Propionibakterien. Die klinische Relevanz einiger dieser Erreger ist allerdings unklar [1].

Aus epidemiologischer Sicht muss zwischen der Häufigkeit von Bakteriennachweisen in Blutkomponenten und der Häufigkeit klinischer Reaktionen auf kontaminierte Präparate unterschieden werden, da ein Teil kontaminierter, transfundierter TK nicht zu klinischen Reaktionen führt [12]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden dem PEI 90 Verdachtsfälle, davon 9 bestätigte Fälle einer transfusionsbedingten bakteriellen Infektion gemeldet. In diesem Zeitraum traten drei Todesfälle auf, die alle durch Transfusion von TK verursacht waren [1].

Herstellerseitige Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer transfusionsbedingten bakteriellen Infektion sind Spenderrückstellungen, standardisierte Spenderarmdesinfektion, *Predonation-Sampling* sowie die Verkürzung der maximalen Haltbarkeit von TK auf 4 Tage. Weitere Herstellerseitige Maßnahmen sind Bakteriennachweis mit Kulturmethoden, Schnellmethoden oder Pathogenreduktionsmethoden. Bei Einsatz dieser Maßnahmen kann die Haltbarkeit der Präparate auf 5 Tage verlängert werden.

Das Auftreten spezifischer Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Treponemen, Borrelien oder Rickettsien ist eine Rarität [1].

Symptomatik

Die Symptome einer septischen Reaktion können je nach Schweregrad denen der hämolytischen Transfusionsreaktion vom Soforttyp oder denen der fieberhaften, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion ähneln (Grad II bis Grad III). Im Vordergrund stehen meist Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen und/oder Diarrhö, ausgeprägte Hypotonie und Tachykardie, die oft noch unter der Transfusion, selten einige Stunden später auftreten.

Diagnostik

Akut auszuschließen ist bei Grad III-Reaktionen die intravasale Hämolyse ([siehe Abschnitt 10.1](#)).

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+

Differenzialdiagnosen

Akute Hämolyse, allergische Reaktion, febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion.

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie).

Patienten mit septischer Transfusionsreaktion infolge einer bakteriellen Kontamination sollen empirisch mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt werden [5].	1 A
---	------------

Prophylaxe

Visuelle Überprüfung aller Blutkomponenten unmittelbar vor Transfusion auf Unversehrtheit der Beutelfolie. Eine bakterielle Kontamination kann gelegentlich durch Gerinnsel- oder Klumpenbildung, Verfärbungen oder Aufhebung des *Swirling*-Effekts in TK (wolkige Opaleszenz bei Bewegung im Gegenlicht) erkannt werden. Überprüfung des Haltbarkeitsdatums vor Transfusion. Sicherstellung der Kühlkette von EK. Grundsätzlich kein Eröffnen von Blutkomponenten außer zur Einführung des Transfusionsbesteckes unmittelbar vor Beginn der Transfusion. Transfusion von Blutkomponenten innerhalb von 6 Stunden nach dem Eröffnen. Siehe auch: Synopse der Prozess-Schritte zur sicheren Transfusion, Musterarbeitsanweisung zur Transfusion von EK [6].

10.2.5 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Definition [4]

Bei einem Patienten ohne Evidenz einer akuten Lungeninsuffizienz (ALI) vor Transfusion wird eine TRALI diagnostiziert, wenn eine ALI neu auftritt und alle folgenden fünf Kriterien erfüllt sind:

- ◆ Akuter Beginn
- ◆ Hypoxämie
- ◆ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (Horowitz-Index) oder
 - Sauerstoffsättigung $< 90\%$ bei Raumluft oder
 - andere klinische Evidenz für Hypoxämie
 - Bilaterale Infiltrate im Röntgen-Thorax (frontal)
- ◆ Keine Evidenz für linksventrikuläre Hypertonie, z. B. zirkulatorische Überladung
- ◆ Keine zeitliche Beziehung zu anderen Risikofaktoren einer ALI während oder innerhalb von 6 Stunden nach Beendigung der Transfusion

Alternative Risikofaktoren für eine ALI sind:

- ◆ Direkte Lungenschädigung
- ◆ Aspiration
- ◆ Pneumonie

- ◆ Toxische Inhalation
- ◆ Lungenkontusion
- ◆ Beinahe-Ertrinken
- ◆ Indirekte Lungenschädigung
- ◆ Schwere Sepsis
- ◆ Schock
- ◆ Polytrauma
- ◆ Verbrennungstrauma
- ◆ Akute Pankreatitis
- ◆ Kardiopulmonaler Bypass
- ◆ Drogen-Überdosierung

Es ist vom *Toronto TRALI Consensus Panel* [13] vorgeschlagen worden, die Kategorie „mögliche TRALI“ („*possible TRALI*“) einzuführen. Die Falldefinition entspricht der TRALI-Falldefinition mit Ausnahme des Nichtvorhandenseins einer zeitlichen Beziehung zu einem alternativen ALI-Risikofaktor.

TRALI ist somit eine klinische Diagnose, die weder den Nachweis von Anti-HLA- oder Anti-HNA-Antikörpern im Plasma des Spenders/der Spender noch den Nachweis des korrespondierenden Antigens beim Empfänger erfordert.

Eine Neufassung der TRALI-Diagnosekriterien und Klassifizierung der Transfusionsreaktionen mit führender pulmonaler Symptomatik (TRALI Typ I, TRALI Typ II, ARDS, TACO, TRALI/TACO nicht zu differenzieren, TAD) wurde kürzlich vorgeschlagen [14]. Die Operationalisierung dieses Vorschlags im Rahmen der internationalen Hämovigilanzsysteme ist noch nicht etabliert (Stand 2019) [14].

Ätiologie und Vorkommen

Ursache der TRALI sind leukozytenreaktive Antikörper im Spenderplasma (selten im Empfängerplasma). Die hierdurch direkt oder indirekt aktivierten Leukozyten können die Mikrozirkulation der Lunge verlegen und führen zum Lungenödem durch Störung der Integrität des pulmonalen Endothels (nicht-kardiogenes Ödem) mit Übertritt von Plasmaproteinen in den Alveolarraum. Seltener kann eine TRALI auch nicht-immunogen bedingt sein. Die hierfür kausalen Mediatoren sind noch nicht eindeutig definiert. Leukozytenreaktive Antikörper können alleine eine TRALI auslösen. Für die meisten Fälle wird eine zweistufige Pathogenese postuliert (*two event model*) [14]: Das erste Ereignis ist durch Aktivierung des pulmonalen Endothels auf Grundlage einer klinischen Erkrankung gekennzeichnet. Als klinische Risikofaktoren sind u. a. hohe Interleukin-8 Konzentration, Leberchirurgie, chronischer Alkoholabusus, Schock, hoher Spitzendruck in den Atemwegen bei beatmeten Patienten, aktuelle Rauchervorgeschichte und positive Flüssigkeitsbilanz beschrieben [5]. Das zweite Ereignis ist die Transfusion eines Blutproduktes, das leukozytenreaktive Antikörper oder andere Mediatoren enthält, die zur Aktivierung von Leukozyten und zu einer Schädigung des pulmonalen Endothels führen. Die Inzidenz des immunogenen TRALI ist durch risikominimierende Maßnahmen (keine Gewinnung von Plasma für therapeutische Zwecke von Spenderinnen mit Schwangerschaftsanamnese ohne vorheriges Antikörper-Screening auf Anti-HLA/HNA-Antikörper) gesenkt worden [5]. 2016 bis 2017 erhielt das PEI 106 Verdachtsmeldungen einer TRALI, von denen 10 Fälle bestätigt werden konnten. Es handelte sich ausschließlich um immunogene TRALI. 6 Fälle traten nach

Gabe von EK auf, davon 1 Todesfall nach Transfusion eines EK von einer Spenderin mit Anti-HLA-Klasse I und II Antikörpern [1].

Symptomatik

Noch während oder bis zu 6 Stunden nach der Transfusion kommt es zu rasch zunehmender Dyspnoe, die sich mit Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$ bei Raumluft bzw. einem Oxygenierungsindex $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg) und beidseitigen Lungeninfiltraten im Thorax-Röntgenbild manifestiert. Hypotonie und Fieber werden gelegentlich beobachtet. Bis zu 70% der Patienten werden beatmungspflichtig.

Diagnostik

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+
---	-------------

Bei der TRALI liegt die Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter 90% und das Röntgenbild zeigt neu aufgetretene, bilaterale Infiltrate. Zur Differenzialdiagnostik [vgl. Tabelle 10.1.2](#).

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. 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. Bei positivem Antikörpernachweis beim Spender sollen eine Antikörperidentifizierung sowie eine Antigentypisierung des Empfängers angestrebt werden. Im Regelfall soll ein Leukozyten-Antikörpernachweis auch aus Serum des Empfängers angestrebt werden.	1 C+
---	-------------

Differenzialdiagnosen

Transfusionsassoziierte zirkulatorische Volumenüberladung, häufig mit Tachykardie und Hypertension einhergehend ([vgl. Abschnitt 10.2.6](#)); allergische Dyspnoe als Ausdruck einer allergischen Transfusionsreaktion, häufig von Zyanose und Stridor begleitet; transfusionsassoziierte Dyspnoe, unklares klinisches Bild mit Atemnot im Zusammenhang mit der Transfusion, jedoch ohne Infiltrate im Röntgenbild ([vgl. auch Tabelle 10.1.2](#)).

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie.)

Die Behandlung eines Patienten mit transfusionsassoziiertes 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].

1 A

Es gibt keine Evidenz für den Einsatz von Kortikosteroiden [5].

10.2.6 Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)

Definition gemäß [4]

„Kriterien für die Meldung in einem Hämovigilanzsystem

(Diese Kriterien begründen die Falldefinition in einem Hämovigilanzsystem basierend auf einer vollständigen Beschreibung eines Ereignisses einschließlich von Informationen, die erst deutlich nach Beginn der Reaktion verfügbar werden. Dies dient der Meldung und Nachverfolgung von Transfusionsreaktionen und begründet keine klinische Diagnose für Zwecke der aktuellen klinischen Intervention.)

Patienten mit der Falldefinition TACO (Falldefinition für ein Hämovigilanzsystem) zeigen eine akute oder sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz und/oder ein Lungenödem (A und/oder B, siehe unten) während oder bis zu 12 Stunden nach Beendigung einer Transfusion und 3 oder mehr der folgenden Kriterien:

- A. Akute oder eine sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz (siehe Anmerkung 1)
- B. Evidenz für ein akutes Lungenödem oder ein sich verschlechterndes Lungenödem basierend auf:
 - Klinischer Untersuchung (siehe Anmerkung 2), und/oder
 - Röntgen-Thorax Befund und/oder anderen nicht-invasiven Untersuchungen der kardialen Funktion, z. B. einem Echokardiogramm (siehe Anmerkung 3)
- C. Evidenz für eine veränderte Funktion des kardiovaskulären Systems, die durch die zugrundeliegende Erkrankung nicht erklärbar ist, einschließlich Entwicklung einer Tachykardie, Hypertension, erhöhten Blutdruckamplitude, einem Jugularvenenstau, einer vergrößerten Herzsilhouette und/oder peripheren Ödemen (siehe Anmerkung 4)
- D. Evidenz für Volumenüberladung einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Positive Flüssigkeitsbilanz, Ansprechen auf diuretische Therapie, z. B. nach Gabe von Diuretika oder Dialyse kombiniert mit klinischer Verbesserung und eine Gewichtsveränderung in der Peri-Transfusionsperiode (siehe Anmerkung 5).

Unterstützend ist der Befund eines relevanten Biomarkers, z. B. Anstieg des *B-type Natriuretic Peptide* (BNP)-Plasmaspiegels (BNP oder NT-pro BNP) über dem altersspezifischen Referenzwert oder 1,5-fach über dem prätransfusionellen Spiegel. Ein normaler NT-pro BNP Spiegel ist nicht konsistent mit der Diagnose einer TACO. Eine serielle Bestimmung der NT-pro BNP-Spiegel in der Peri-Transfusionsperiode kann für die Diagnose einer TACO hilfreich sein.

Anmerkungen

1. Eine respiratorische Insuffizienz kann sich als Tachypnoe, Kurzatmigkeit, Zyanose oder verminderte Sauerstoffsättigung, bei Abwesenheit anderer spezifischer Ursachen, manifestieren. Bronchospasmus oder Giemen können auftreten.

2. Klinische Symptome können ein Rasselgeräusch bei der Auskultation der Lunge, Orthopnoe, Husten, einen dritten Herzton und in schweren Fällen ein rötlich schaumiges Sputum einschließen.
3. Röntgendiagnostische Befunde
4. Befunde, die mit einem pulmonalen Ödem infolge einer TACO vereinbar sind, schließen einen neuen oder zunehmenden Pleuraerguss, ein erweitertes mediastinales Gefäßband (*Vascular Pedicle*), zunehmende Vergrößerung lobärer Gefäße, peribronchiale Manschettenbildung, bilaterale Kerley-Linien, Alveolarödem, Areale mit Noduli erhöhter Opazität und/oder Vergrößerung der Herzsilhouette ein.
5. Blutdruck-Monitoring
Häufig ist der Blutdruck erhöht, häufig mit erhöhter Blutdruckamplitude. Dagegen kann auch, z. B. im Rahmen eines akuten Kreislaufkollapses, eine Hypotonie auftreten. Monitoring des Blutdrucks sollte erfolgen, insbesondere bei Transfusion mehrerer Einheiten.
6. Gewichtsveränderung
Typischerweise zeigt der Patient eine Gewichtszunahme, jedoch kann eine Abnahme des Körpergewichts bei diuretischer Therapie auftreten.“

Ätiologie und Vorkommen

Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und großen Transfusionsvolumina kann es zur Volumenüberladung des Kreislaufs kommen, wobei jedoch eine starke Abhängigkeit von der kardialen Belastbarkeit des Patienten und weiteren Risikofaktoren besteht. Das akute hydrostatische Lungenödem ist die wichtigste klinische Komplikation der Hypervolämie. Risikofaktoren sind u. a. hohes Alter (TACO kommt auch bei jungen Patienten vor), Nierenversagen, besonders in Verbindung mit Dialyse, kardiale Dysfunktion einschließlich vorbestehende chronische Herzinsuffizienz, ventrikuläre Hypertrophie, Klappenerkrankung, vorbestehende Volumenüberladung, große Transfusionsvolumina (TACO kann auch nach Transfusion kleiner Volumina auftreten), hohe Transfusionsgeschwindigkeiten, kürzlich durchgeführte Operationen, maschinelle Beatmung und kürzliche Gabe von Vasopressoren [5]. Die TACO ist die zweithäufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion [1]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden dem PEI 118 bestätigte TACO-Fälle gemeldet, von denen drei nach Gabe von EK tödlich verlaufen sind [1]. Von einem *Underreporting* wird grundsätzlich ausgegangen.

Symptomatik

Husten, Dyspnoe, Zyanose, Halsvenenstauung, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypertension, Herzinsuffizienz, Lungenödem.

Diagnostik

Bei allen Patienten, die im Zusammenhang mit der Transfusion eine ausgeprägte akute Dyspnoe entwickeln, soll die O₂-Sättigung mindestens pulsoxymetrisch gemessen und ein Thorax-Röntgenbild, mindestens im a.p.-Strahlengang, angefertigt werden ([siehe Abschnitt 10.2.5](#)). Zur Differenzialdiagnostik [vgl. Tabelle 10.1.2](#).

Management

Bei Verdacht auf 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
--	------------

Das Ansprechen auf Diuretika kann diagnostisch wegweisend sein. Cave: Hypotension bei hämodynamischer Instabilität [5].

Prophylaxe

Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 2 bis 4 ml, bei besonderem Risiko auch auf 1 ml pro kg KG und Stunde vorgebeugt werden. Bei transfusionsbedürftigen Risikopatienten können Methoden des hämodynamischen Monitorings (z. B. *Passiv Leg Raising*, Herzzeitvolumenbestimmung, V. Cava-Sonografie, Echokardiografie) indiziert sein.

Folgende Maßnahmen sind zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) empfohlen [5]:	
Vermeidung hoher Transfusionsgeschwindigkeiten bei normovolämischen Patienten [5]	1 C
Vermeidung von Überdosierungen durch Beschränkung des Transfusionsvolumens auf das niedrigste Volumen, das für das Erreichen des therapeutischen Ziels notwendig ist	1 C
Vermeidung der parallelen Gabe von kristalloiden Lösungen und Blutprodukten	1 C
Erkennung von Risikofaktoren und engmaschiges Monitoring der Zeichen einer drohenden transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO)	1 C

10.2.7 Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion

10.2.7.1 Hypothermie

Die Gefahr der Hypothermie besteht vor allem im Rahmen der Massivtransfusion; Absenkungen der Körpertemperatur auf 34 bis 32 °C werden bei schneller Substitution von 50% des Blutvolumens erreicht und können potenziell lebensbedrohliche Störungen hervorrufen oder verstärken [5].

Durch Erwärmung der Blutkomponenten (EK, Plasmen) in geeigneten Vorrichtungen lässt sich eine Hypothermie bei Transfusion großer Mengen vermeiden.

Management

Das Management der transfusionsassoziierten Hypothermie entspricht den allgemeinen Standards in der Notfallmedizin.

Die transfusionsassoziierte Hypothermie soll durch aktive Erwärmung und Schutz vor weiterer Auskühlung, in Extremfällen durch Peritoneallavage oder kardio-pulmonalen Bypass behandelt werden [5].	1 A
--	------------

Prophylaxe

Bei Transfusion eines großen Volumens in kurzer Zeit sollen Blut-/Infusionswärmer zur Vermeidung einer Hypothermie eingesetzt werden [5].	1 A
---	------------

10.2.7.2 Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie kann bei sehr schneller Massivtransfusion von EK (mehr als 60 ml/min bzw. 0,5 ml/kg KG) klinische Bedeutung erlangen. Sie ist insbesondere zu bedenken bei Patienten mit primär erhöhtem Kaliumspiegel (Niereninsuffizienz!) oder weiteren Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie (siehe Review [15]), die sich auch zeitgleich mit der Bluttransfusion manifestieren können, z. B. durch Reperfusion von Hypovolämie-bedingt ischämischen Gebieten. Vor allem bei einer Sensitivierung des Myokards für hohe Kaliumspiegel, z. B. bei Hypokalzämie oder Hypothermie, kann eine transfusionsassoziierte Hyperkaliämie zum Herzstillstand führen (*Transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest*, TAHCA) [5, 16]. Als Risikofaktoren für TAHCA werden eine lange Lagerzeit der EK, Bestrahlung, hohe Transfusionsgeschwindigkeit, engvolumige Zugänge, großes Transfusionsvolumen, geringes Lebensalter, geringes Blutvolumen sowie das Vorliegen von Komorbiditäten (Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypothermie, Azidose und Niereninsuffizienz) angegeben [5, 16, 17]. Randomisierte Studien konnten bislang keinen Vorteil bei Verwendung frischer EK nachweisen [18, 19]. Dies gilt auch für Frühgeborene [20]. Studien zu Patienten mit Massivtransfusion liegen allerdings noch nicht vor.

Management

Das Management der transfusionsassoziierten Hyperkaliämie entspricht den allgemeinen Standards in der Notfallbehandlung einer Hyperkaliämie.

Die transfusionsassoziierte Hyperkaliämie soll mit Kalziumglukonat, Insulin/Glukose und ggf. Furosemid behandelt werden [5].	1 A
--	------------

Prophylaxe

Da die Mehrzahl der TAHCA-Fälle im perioperativen Setting beobachtet wurde, ist es wichtig, Patienten mit Risikokonstellation zu identifizieren (siehe oben).

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen <i>transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest</i> (TAHCA) soll der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.	1 C+
---	-------------

Neben einem rechtzeitigen Volumenersatz können Transfusionen über möglichst großvolumige Zugänge [17] und mit mäßiger Geschwindigkeit (bei pädiatrischen Patienten

0,5 ml/kg KG [5]) - soweit dies durchführbar ist - das Risiko eines TAHCA senken. Der Nutzen frischer EK (z. B. ≤ 7 bis 10 Tage nach Spende, bei bestrahlten EK sobald als möglich nach Bestrahlung), des Waschens älterer EK oder der Verwendung eines *In-Line* Kalium-Filters [21] sind bislang noch nicht eindeutig belegt.

Nach den Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie sollen in der perinatalen Transfusionstherapie intrauterine Transfusionen, Austauschtransfusionen sowie die Erythrozytensubstitution bei extrakorporalem Kreislauf mit nicht länger als 7 Tage gelagerten EK durchgeführt werden [2].

10.2.7.3 Zitratreaktionen

Bei rascher Transfusion (mehr als 50 ml/min) von gefrorenem Frischplasma ist insbesondere bei Patienten mit bekannten Funktionsstörungen, z. B. Leberinsuffizienz, Azidose, Hypothermie, Schock, sowie im Neugeborenenalter das Risiko einer Zitratintoxikation gegeben. Symptome sind neben klinischen Hinweisen QT-Verlängerung im EKG, Blutdruckabfall, Arrhythmie.

Bei klinischen Zeichen einer Hypokalzämie (oder ionisiertes Kalzium $< 1,10$ bis $1,18$ mmol/l) soll Kalzium verabreicht werden [5].
--

1 A

10.2.7.4 Hyperhämolytische Transfusionsreaktion (HHTR)

Ätiologie und Vorkommen

Die HHTR ist eine seltene, lebensbedrohliche Transfusionsreaktion, die typischerweise bei Patienten mit Hämoglobinopathien (1 bis 19% bei Patienten mit Sichelzell-Anämie), aber auch bei Patienten mit anderen Grundkrankheiten vorkommt. Die akute Form tritt weniger als 7 Tage nach Gabe von EK auf; die verzögerte Form mehr als 7 Tage nach Transfusion [5].

Symptomatik

Die Verdachtsdiagnose sollte gestellt werden, wenn der Hämoglobinspiegel nach Transfusion niedriger als vor Transfusion ist. Neben den Zeichen der Hämolyse (siehe oben) ist ein Abfall der Retikulozytenzahl in der akuten Phase ein häufiger Befund. Im Rahmen der akuten Form ist der direkte Coombstest negativ, (zusätzliche) Alloantikörper sind nicht nachweisbar. Die verzögerte Form ist durch einen positiven direkten Coombstest und das Neuauftreten erythrozytärer Alloantikörper gekennzeichnet [5].

Management

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

(Einzelheiten siehe [5])

Prophylaxe

Die rechtzeitige Erkennung einer HHTR ist wichtig, da die Gabe zusätzlicher EK die Hämolyse exazerbieren kann und zu langwierigem oder sogar tödlichem Verlauf führen kann.

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
---	-----

10.2.7.5 Hypotensive Transfusionsreaktion (HAT)

Ätiologie und Vorkommen

Akute HAT sind selten. Es wird angenommen, dass die Aktivierung des intrinsischen Kontaktphase-Systems und die Generierung von Bradykinin (BK) und des aktiven Metaboliten Des-Arg9-BK zu einer Vasodilatation mit plötzlichem (innerhalb 15 Minuten) Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks führt. Der Metabolismus dieser Mediatoren ist in der Gegenwart von Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) verzögert. Risikofaktoren sind vorangegangene hypotensive Reaktionen, Therapie mit ACE-Hemmern, Apherese-Behandlung, Therapie mit Thrombozyten, kardiopulmonaler Bypass, intrinsische Störungen des BK/Des-Arg9-BK-Metabolismus und radikale Prostatektomie mit Freisetzung des glandulären Kallikrein 2 [5].

Symptomatik

Die HAT ist durch plötzlichen Blutdruckabfall um 30 mm Hg oder mehr innerhalb von 15 Minuten nach Beginn der Transfusion und Wiederanstieg des Blutdrucks nach Unterbrechung der Transfusion gekennzeichnet. Hypotension ist das führende Symptom, andere Symptome einschließlich respiratorischer, gastrointestinaler und milder allergischer Symptome können begleitend vorkommen [5].

Management

Unterbrechung der Transfusion, Ausschluss anderer akuter Transfusionsreaktionen mit Hypotension, supportive Behandlung. Nach Abbruch der Transfusion sollte sich der Blutdruck spontan normalisieren (innerhalb 10 Minuten).

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
---	-----

Prophylaxe

Präventive Maßnahmen sind routinemäßig nicht erforderlich.

Bei Patienten mit hypotensiver Transfusionsreaktion, langzeitigem Transfusionsbedarf und ACE-Hemmer - Therapie könnte erwogen werden, die antihypertensive Medikation zu ändern [5].	2 C
--	-----

10.3 Verzögert auftretende Nebenwirkungen

10.3.1 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)

Definition

Die akute HAT (Definition siehe oben) manifestiert sich innerhalb von 24 Stunden, die verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion in einem Zeitraum > 24 Stunden bis 28 Tagen [5].

Ätiologie und Vorkommen

Die Konzentration einmal gebildeter Alloantikörper gegen Blutgruppenantigene kann im Laufe der Zeit erheblich absinken und zum Zeitpunkt einer späteren Transfusion nicht mehr nachweisbar sein. Bei erneuter Exposition des immunisierten Empfängers kommt es zur Boosterung und damit zum verzögerten Auftreten von Antikörpern. Die konsekutive Hämolyse kann daher in einem Zeitraum von 14 Tagen (oder später) nach der Transfusion auftreten. Zwischen 1997 und 2017 sind dem PEI 326 bestätigte Fälle einer hämolytischen Transfusionsreaktion (akut und verzögert) gemeldet worden, davon 16 mit tödlichem Ausgang. Etwa ein Viertel der 2016 bis 2017 bestätigten Fälle waren verzögerte hämolytische Reaktionen. In diesem Zeitraum verlief eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion tödlich [1].

Aufgrund des herstellungsbedingt hohen Anteils von Erythrozyten in GK können hämolytische Transfusionsreaktionen vom verzögerten Typ auch hier auftreten.

Symptomatik

Temperaturanstieg, Anämie, Ikterus; seltener als bei akuten Immunhämolysen kann es zu Hämoglobinurie, disseminierter intravasaler Gerinnung und Nierenversagen kommen.

Diagnostik

Wegweisend ist das positive Ergebnis des direkten Antihumanglobulintests, der eine Beladung der transfundierten Erythrozyten mit IgG (zum Teil auch mit C3d) zeigt. Noch bevor der Antikörper im Serum darstellbar ist, kann er im Eluat gefunden werden [22]. Die Antikörper sind meist gegen Merkmale des Rhesus- und Kidd-Systems gerichtet, gefolgt von solchen gegen Duffy-, Kell- und MNS-Merkmale. Gelegentlich lassen sich die implizierten Alloantikörper nur in einer Blutprobe nachweisen, die zu einem späteren Zeitpunkt entnommen wurde.

Wegweisende Parameter zur Hämolyse diagnostik sind LDH und Bilirubin im Zeitverlauf sowie Haptoglobin.

Wesentlich häufiger als verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen treten verzögerte serologische Transfusionsreaktionen auf. Hier kann zwar immunhämatologisch eine Beladung der Erythrozyten mit einem durch die Transfusion geboosterten Antikörper gezeigt werden, klinische oder klinisch-chemische Zeichen der Hämolyse liegen jedoch nicht vor.

Management

Symptomorientierte Überwachung des Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf. Falls erforderlich, Überwachung des Gerinnungsstatus und erneute Transfusion unter Berücksichtigung der Spezifität des Antikörpers.

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

Prophylaxe

Nach Abschnitt 4.10.3.1 der Richtlinie Hämotherapie sollten Patienten mit vorhersehbar langzeitiger Transfusionsbehandlung keine EK erhalten, die zu einer Immunisierung gegen Antigene des Rh-Systems (C, c, D, E, e) oder das Antigen K führen können [2]. Der Nutzen einer Berücksichtigung weiterer Antigene (z. B. Jk, Fy) ist noch nicht eindeutig belegt [23].

Sekundärprophylaxe

Einmal erhobene Befunde über irreguläre anti-erythrozytäre Antikörper sind stets in einen Notfallausweis einzutragen und müssen lebenslang bei allen künftigen Transfusionen berücksichtigt werden [2].

10.3.2 Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Definition

Auftreten von Purpura und Thrombozytopenie innerhalb von zwölf Tagen nach Transfusion; Nachweis thrombozytenspezifischer Antikörper. Eine PTP gilt als bestätigt bei positivem Thrombozyten-*Cross-Match* oder wenn thrombozytenspezifische Antikörper (meist Anti-HPA-1a) im Empfängerblut vorhanden sind bzw. das korrespondierende Antigen auf den spenderseitigen Thrombozyten nachweisbar ist [1].

Ätiologie und Vorkommen

Ursache der PTP ist eine thrombozytenspezifische Alloimmunantwort mit autoimmunem Anteil [24]. Es handelt sich um eine sehr seltene Transfusionsreaktion, wobei nahezu ausschließlich Frauen im mittleren oder höheren Lebensalter betroffen sind, die eine Schwangerschaft oder Transfusion als Immunisierungsereignis in der Anamnese aufweisen. Zwischen 1997 und 2017 sind dem PEI 18 bestätigte Fälle gemeldet worden, davon keiner mit tödlichem Ausgang [1].

Symptomatik

Nach zuvor unauffälligen Thrombozytenzahlen kommt es etwa eine Woche nach der Transfusion zellulärer Blutprodukte (EK, TK) [5] zu einer akuten, isolierten Thrombozytopenie mit Blutungsneigung. Häufig sinken die Thrombozytenzahlen dabei unter 10.000/ μ l ab. In unbehandelten Fällen kann die Thrombozytopenie 7 bis 28 Tage persistieren, ggf. auch länger [5].

Diagnostik

Nachweis thrombozytenspezifischer Alloantikörper beim Patienten. In der Regel ist die Patientin HPA-1a-negativ und in ihrem Serum kann ein stark reaktiver Antikörper der Spezifität Anti-HPA-1a nachgewiesen werden. Differenzialdiagnostisch ist ggf. eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT) auszuschließen.

Management

Im Falle von schwerwiegenden Blutungen kann neben der Gabe von i. v. Immunglobulin die Gabe von TK versucht werden. Es ist derzeit unklar, ob mit der Gabe von HPA-ausgewählten TK im Vergleich zu unausgewählten TK ein besseres Inkrement erreicht werden könnte [5].

Bei Patienten mit posttransfusioneller Purpura soll eine Therapie mit i. v. Immunglobulin (IvIg) 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage erfolgen [5, 25, 26]. Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im <i>Off-Label-Use</i> erfolgen. Vgl. Abschnitt 0.4.	1 C+
--	-------------

Sekundärprophylaxe

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
--	------------

10.3.3 Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD)

Ätiologie und Vorkommen

Ursache der sehr seltenen, meistens letal ausgehenden transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit ist die Übertragung von proliferationsfähigen T-Lymphozyten des Spenders auf einen in der Regel immundefizienten Empfänger. In Einzelfällen ist die Entstehung einer ta-GvHD auch bei immunkompetenten Empfängern beschrieben worden, wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers war (einseitiges HLA-Match), insbesondere bei Transfusion unter Blutsverwandten oder bei Homozygotie des Spenders für einen häufigen HLA-Haplotyp (z. B. HLA-A1; B8; DR3). Bisher wurde kein Fall einer ta-GvHD nach Transfusion von länger als 2 Wochen gelagerten EK beschrieben [27].

Symptomatik

Fieber, makulopapulöses Erythem der Haut, generalisierte Erythrodermie, Blasenbildung, Übelkeit, Erbrechen, massive Durchfälle, cholestatische Hepatitis, Lymphadenopathie, Panzytopenie, etwa 4 bis 30 Tage nach Transfusion.

Diagnostik

Nachweis des Spenderzell-Chimärismus im Blut und in Biopsien des betroffenen Gewebes [28].

Therapeutische Maßnahmen

Symptomorientierte Therapie [29, 30].

Prophylaxe

Unter Berücksichtigung des häufig letalen Ausgangs einer ta-GvHD ist die Indikation zur Bestrahlung der Blutkomponenten mit 30 Gy großzügig zu stellen (Indikationen: [siehe Abschnitt 10.4](#)). Die Leukozytendepletion senkt die Wahrscheinlichkeit für eine ta-GvHD, ist aber allein keine hinreichende Maßnahme [27, 31]. GK sind aufgrund des hohen Gehaltes an proliferationsfähigen T-Lymphozyten immer mit 30 Gy zu bestrahlen ([siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.1](#)).

10.3.4 Transfusionsassoziierte Virusinfektionen

Ätiologie und Vorkommen

Ursache viraler Kontaminationen sind Virämien des Spenders, die sich trotz hochempfindlicher Testverfahren im Prüflabor nicht nachweisen lassen. Die Übertragung von Viren, auch bisher unbekannter Natur, durch zelluläre Blutkomponenten und Frischplasma ist nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für HIV, HBV, HCV und HEV. Die Leukozytendepletion von EK und TK reichert zellständige Viren ab, z. B. CMV, HHV-8, HTLV-1/2. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Leukozytendepletion zur Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion mit der serologischen Testung von Blutspenden vergleichbar. Zellständige Viren, wie z. B. CMV, können ggf. durch GK übertragen werden.

Parvovirus B19 kann mit Blutkomponenten übertragen werden und bei Schwangeren (fetale Infektion), Personen mit Immundefekt oder gesteigerter Erythropoese, z. B. bei hämolytischer Anämie, zu schweren Erkrankungen führen. Zur Prophylaxe von transfusionsassoziierten CMV- und Parvovirus B19-Erkrankungen: [siehe Abschnitt 10.4](#).

Symptomatik

Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).

Diagnostik

Antikörperdiagnostik, Virusgenomnachweis, ggf. Vergleich der Virusgenomsequenzen bei Empfänger und Spender. Die Einleitung eines vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens beginnt mit der Information des pharmazeutischen Unternehmers über das Vorliegen einer bestätigten Infektion nach Transfusion auf der Grundlage der vom behandelnden Arzt zu erhebenden Befunde. Die vermutete Virusinfektion bei einer mit Blutprodukten behandelten Person wird gemäß den gültigen nationalen bzw. internationalen Leitlinien zur Diagnostik nachgewiesen. Das Vorgehen bei Verdacht einer Virusübertragung durch Blutprodukte ist gesetzlich geregelt (§ 19 Transfusionsgesetz) und ist in seinen Einzelheiten in einer Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut festgelegt [32].

Therapeutische Maßnahmen

Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.

Prophylaxe

Trotz des geringen Infektionsrisikos ist vor jeder Transfusion die Gefährdung des Empfängers durch eine Virusinfektion gegen den Nutzen der Transfusion abzuwägen. Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung von transfusionsassoziierten CMV- oder Parvovirus B19-Infektion: [siehe Abschnitt 10.4](#).

10.3.5 Transfusionsassoziierte Parasitosen

Ätiologie und Vorkommen

Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, Parasiten mit Blutkomponenten zu übertragen - insbesondere Malariaerreger (Plasmodien), ferner Trypanosomen, Babesien, Leishmanien, Mikrofilarien und Toxoplasmen [33].

Symptomatik

Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).

Diagnostik

Antikörperdiagnostik, Erregernachweis.

Therapeutische Maßnahmen:

Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.

10.3.6 Weitere verzögert auftretende und sonstige Nebenwirkungen

10.3.6.1 Übertragung von Prionen (Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)

Während die klassische sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vermutlich nicht durch Blut übertragen wird, wird dies für die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) angenommen. In Großbritannien wurden bis Mitte 2007 vier Fälle beschrieben, in denen es vermutlich zu einer Übertragung von vCJK-Prionen durch Bluttransfusion und in drei der Fälle zu einer nachfolgenden Erkrankung mit Todesfolge kam [34]. Eine Risikoabschätzung für Deutschland ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, da nicht bekannt ist, in welchem Umfang sich vCJK-Prionen ggf. in der humanen Population ausgebreitet haben; das vCJK-Risiko ist daher als theoretisches Risiko anzusehen.

Um die Übertragung von vCJK-Prionen von latent infizierten Personen durch Blutspenden, Gewebespenden oder ärztliche Maßnahmen (iatrogene Übertragung) zu verhindern, hat der Arbeitskreis Blut detaillierte Empfehlungen erarbeitet (vgl. https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html). Ärzte, die einen Patienten behandeln, der potenziell vCJK-Prion-kontaminierte Blutprodukte erhalten hat oder der als ehemaliger Blutspender selbst an vCJK erkrankt ist, sollen die dort beschriebenen Aufklärungs- und Rückverfolgungs-Maßnahmen treffen bzw. veranlassen, um das Risiko für die Übertragung auf Dritte zu minimieren.

10.3.6.2 Transfusionshämosiderose (Erythrozytenkonzentrate)

Bei chronischem Transfusionsbedarf ist ab etwa 100 transfundierten EK mit dem Auftreten einer Hämosiderose zu rechnen, deren wesentliche Organkomplikationen das endokrine Pankreas, Leber und Herz betreffen. Therapeutisch ist Deferoxamin wirksam, das bei absehbarem langfristigem Transfusionsbedarf frühzeitig in das Therapieschema aufgenommen werden sollte.

10.3.6.3 Hemmkörperbildung

Eine Hemmkörperbildung bei Patienten mit Faktorenmangel, die mit Therapeutischem Plasma transfundiert werden, ist möglich.

10.3.6.4 Unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher

Inwieweit Weichmacher aus Blutprodukten ein zusätzliches gesundheitliches Risiko, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen, darstellen, ist zurzeit nicht abschließend zu beantworten. Thrombozyten werden in Beuteln aus Polyolefin gelagert, dem keine zusätzlichen Weichmacher zugefügt werden.

10.3.6.5 Transfusions-assoziierte Immunmodulation (TRIM)

In Beobachtungsstudien sind klinische Komplikationen, insbesondere das häufigere Auftreten von Infektionen, Rezidive einer Krebserkrankung oder die Begünstigung einer Krebsentstehung mit der Transfusion von EK assoziiert worden. Als mögliche Ursache dieses Zusammenhangs wurde eine *transfusion-related immunomodulation*, TRIM, diskutiert. Eine alternative Erklärung dieses Zusammenhangs ist, dass die Indikation für eine Transfusion von EK, eine akute oder chronische Anämie, als unabhängiger Risikofaktor mit einem höheren Krankheitsrisiko assoziiert ist: *confounding by indication*.

Der Arbeitskreis Blut hat eine Bewertung der publizierten Daten zu möglichen immunmodulatorischen Effekten von EK hinsichtlich der Risiken für Infektionen und Krebserkrankungen vorgenommen und stellt fest, „dass nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand das Auftreten von Infektionen und die Begünstigung von Krebsneuentstehungen oder Krebsrezidiven durch EK-Transfusionen nicht belegt sind“ [35].

10.4 Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikationen zur Transfusion CMV- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte

10.4.1 Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten

Die Transfusion teilungsfähiger T-Lymphozyten mit Blutprodukten birgt die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD) ([siehe Abschnitt 10.3.3](#)) beim immungeschwächten Empfänger oder bei besonderen Spender/Empfänger-Konstellationen. Die Bestrahlung mit einer mittleren Dosis von 30 Gy (an keiner Stelle des Produktes weniger als 25 Gy) bewirkt eine sichere Inhibition der T-Zell-Proliferation, während die Funktion von Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten nach Bestrahlung weitgehend unbeeinträchtigt bleibt [36]. Eine Schädigung der erythrozytären Membran bewirkt bei weiterer Lagerung nach Bestrahlung eine erhöhte Kaliumfreisetzung in die Additivlösung und eine vermehrte Hämolyse [37], die zur Beschränkung der Lagerungsfähigkeit bestrahlter EK führt. Bislang liegen keine Hinweise auf eine Schädigung von Patienten durch die Gabe bestrahlter Blutpräparate vor.

Die ta-GvHD wurde bislang nur nach der Transfusion frischer Blutprodukte beobachtet (TK, GK und bis zu 14 Tage alte EK, sowie frisches, nie gefrorenes, Plasma) [26]. Eine Bestrahlung von gefrorenem Frischplasma oder kryokonservierten EK wird auch in internationalen Leitlinien nicht empfohlen [38].

Bei den folgenden Indikationen soll eine Bestrahlung in jedem Fall durchgeführt werden:

Alle zellulären Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten.

Grundsätzlich sollten alle zellulären Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten bestrahlt werden. Es besteht in diesen Fällen die besondere Gefahr eines einseitigen HLA-Matches. Mindestens 50 Fälle einer ta-GvHD durch gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten sind beschrieben [27].

Bei gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten sollen alle zellulären Blutkomponenten vor Transfusion bestrahlt werden.	1 C+
--	-------------

Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten

Dies betrifft insbesondere auch HLA-ausgewählte TK, bei denen ein erhebliches Risiko für ein einseitiges HLA-Match (ca. 5%) vorliegt.

Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten sollen vor Transfusion bestrahlt werden.	1 C+
---	-------------

Alle Granulozytenkonzentrate (GK)

Diese Produkte enthalten herstellungsbedingt eine große Anzahl an T-Lymphozyten, mindestens 16 Fälle einer ta-GvHD durch Granulozyten sind berichtet.

Granulozytenkonzentrate sollen nur nach Bestrahlung transfundiert werden.	1 C+
---	-------------

Alle zellulären Blutkomponenten für die intrauterine Transfusion

Mindestens drei Fälle einer ta-GvHD nach intrauteriner Transfusion sind beschrieben, wovon zwei einen tödlichen Ausgang nahmen. Einzelberichte von Kindern, die nach einer intrauterinen Transfusion weitere, jedoch nicht bestrahlte Komponenten erhalten haben und daraufhin eine ta-GvHD entwickelten, liegen vor.

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+

Erythrozytenkonzentrate für die Austauschtransfusion

Mindestens zwei Fälle einer Austauschtransfusion ohne vorangegangene intrauterine Transfusion sind berichtet, die zu einer tödlichen ta-GvHD geführt haben, eine davon bei einem reifen Neugeborenen.

Bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen sollten bestrahlte zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden.	1 C
---	------------

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit angeborener Immundefizienz

Patienten mit schweren T-Zell Defektsyndromen (z. B. SCID) haben ein sehr hohes Risiko, eine ta-GvHD zu entwickeln [39–41]. Auch bei Patienten mit schwächeren Formen angeborener T-Zell-Immundefizienz sind ta-GvHD beschrieben worden [42], insbesondere bei Patienten mit Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Defizienz (PNP-Defizienz) [43], Wiskott-Aldrich-Syndrom [44] und DiGeorge-Syndrom [45].

Alle Patienten mit angeborener T-Zell-Immundefizienz oder Verdacht auf angeborene T-Zell-Immundefizienz sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten behandelt werden.	1 C+
---	-------------

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten vor autologer Blutstammzellentnahme und während der Phase der autologen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation

Es sind mehrere Fälle tödlicher ta-GvHD bei Patienten im Zusammenhang mit der autologen Stammzelltransplantation beschrieben. Die Literatur lässt jedoch keine exakten Zeitangaben zu, wie lange vor und nach autologer Transplantation bestrahlte Blutkomponenten verabreicht werden sollten. Üblich sind Zeiten von 7 Tagen (britische Leitlinien [38]) bzw. 14 Tagen (frühere Empfehlung der Querschnitts-Leitlinien) vor autologer Blutstammzellentnahme und von mindestens 3 Monaten nach der Transplantation bzw. bis zum gesicherten Nachweis der immunologischen Rekonstitution. Nach

Ganzkörperbestrahlung wird international ein Zeitraum von 6 Monaten nach Transplantation empfohlen [38]. Unter diesen Vorgaben ist weder in Deutschland noch in Großbritannien ein Fall von ta-GvHD aufgetreten [1, 46]. Daher erscheint es sicher, die Bestrahlung von Blutkomponenten auf 7 Tage vor der autologen Blutstammzellentnahme zu beschränken.

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

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation

Über Todesfälle durch ta-GvHD ist in der Literatur berichtet.

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 Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)-Prophylaxe (in der Regel 6 Monate post transplantationem) oder bis zur Immunrestitution 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

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit Hodgkin-Lymphom (alle Stadien)

Es sind mindestens zwölf Fälle einer ta-GvHD bei Hodgkin-Lymphom berichtet, alle verliefen tödlich.

Patienten mit Hodgkin Lymphom (alle Stadien) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
---	-------------

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit lymphatischen Neoplasien

Es sind mindestens 17 Fälle einer ta-GvHD bei Non-Hodgkin Lymphom (NHL) berichtet. Einige Patienten haben eine chronische GvHD entwickelt [38, 47]. Eine aktuelle internationale Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder anderen hämatologischen Erkrankungen, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten, ab Therapiebeginn die Gabe von bestrahlten zellulären Blutkomponenten [48].

Alle Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten, sollen ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bestrahlte zelluläre Blutkomponenten erhalten. Aufgrund eines Mangels an Evidenz wird keine feste Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts abgeben, zu dem die Versorgung mit bestrahlten Komponenten eingestellt werden kann.	1 C+
Patienten mit schweren T-Zell Defekten sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+

Alle zellulären Blutkomponenten für hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Purinanaloga

In mindestens neun Fällen einer Behandlung mit Fludarabin und einem Fall einer Behandlung mit Cladribin traten ta-GvHD auf.

Alle Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten, sollen ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bestrahlte zelluläre Blutkomponenten erhalten. Aufgrund eines Mangels an Evidenz wird keine feste Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts abgeben, zu dem die Versorgung mit bestrahlten Komponenten eingestellt werden kann.	1 C+
---	-------------

Alle zellulären Blutkomponenten für hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Alemtuzumab (anti-CD52)

In einer Umfrage in zwölf europäischen und zwei US-amerikanischen Transplantationszentren wurde über zwei nicht publizierte Verdachtsfälle einer GvHD nach Gabe von ATG berichtet (1 Patient mit Lebertransplantation in den 1990er Jahren sowie 1 Patient mit aplastischer Anämie in den 1980er Jahren) [49]. Obwohl zwei von vierzehn befragten Zentren keine bestrahlten Blutprodukte für mit ATG-behandelte hämatologisch-onkologische Patienten verwendeten, traten in den letzten 10 Jahren keine Fälle einer ta-GvHD auf. Seit 2007 ist das ursprünglich verwendete Pferde-ATG nicht mehr verfügbar. Kaninchen-ATG hat eine stärkere immunsuppressive Wirkung, so dass nach Gabe von Kaninchen-ATG ein höheres ta-GvHD-Risiko befürchtet wird. Deshalb wird in Großbritannien die Verwendung bestrahlter Blutkomponenten für Patienten mit aplastischer Anämie und ATG-Therapie empfohlen [38]. Ebenfalls empfohlen wird die Bestrahlung von Blutprodukten für Patienten mit aplastischer Anämie und Alemtuzumab-Therapie. In einer Phase II-Studie an Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie trat bei einem Patienten nach Induktion mit Fludarabin und Rituximab sowie Konsolidierungstherapie mit Alemtuzumab 8 Monate nach der letzten Alemtuzumab-Gabe eine fatale ta-GvHD nach Transfusion unbestrahlter Blutprodukte auf [50].

Zu der Zeitdauer der Versorgung mit bestrahlten Blutprodukten nach Therapie mit ATG oder Alemtuzumab liegt keine Evidenz vor.

Nach Gabe von ATG oder Alemtuzumab im Rahmen der Transplantation solider Organe sind keine Fälle einer ta-GvHD publiziert. Die verwendeten Dosierungen sind bei diesen Indikationen erheblich niedriger als bei hämato-onkologischen Patienten. Gleiches gilt für die Verwendung von Alemtuzumab zur Therapie der Multiplen Sklerose. Da zu dem in der oben erwähnten Umfrage berichteten Verdachtsfall nach Lebertransplantation in den 1990er

Jahren keine weiteren Informationen vorliegen und eine durch das Transplantat verursachte GvHD eine typische Komplikation der Lebertransplantation ist, kann nicht beurteilt werden, ob es sich hier tatsächlich um eine ta-GvHD gehandelt hat. In den britischen Leitlinien wird die Verwendung bestrahlter Blutprodukte für Patienten mit ATG-Therapie im Rahmen der Transplantation solider Organe ausdrücklich als unnötig beurteilt [38]. Die Bewertung der Alemtuzumab-Therapie außerhalb der Hämato-Onkologie ist noch nicht abgeschlossen [51]. Eine aktuelle Studie untersuchte 647 Patienten mit Alemtuzumab-Gabe bei Transplantation solider Organe, die mit unbestrahlten Blutprodukten versorgt wurden, ohne dass ein Fall einer ta-GvHD auftrat [52].

Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Antithymozytenglobulin oder Alemtuzumab sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
--	-------------

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 gleichkommt [2, 53, 54][2, 53, 54], so dass für diese Produkte keine Bestrahlung erforderlich ist.

Auf die Richtlinie Hämotherapie [2] sowie die Fach- und Gebrauchsinformation wird verwiesen.

10.4.2 Empfehlungen zur CMV- und Parvovirus B19-Sicherheit von Blutprodukten

Zytomegalievirus (CMV)

Das Zytomegalievirus (CMV, humanes Herpes-Virus 5) kann diaplazentar, durch Muttermilch, Körpersekrete, Schleimhautkontakt oder iatrogen durch zelluläre Blutkomponenten sowie Organ- und Stammzelltransplantate übertragen werden. Während immunkompetente Personen eine klinisch meist inapparente Infektion durchmachen, kann eine CMV-Infektion bei Feten, Frühgeborenen, Patienten mit angeborenem oder erworbenen Immundefekt (AIDS), Organ- und Stammzelltransplantierten zu schweren Erkrankungen führen. Nach primärer CMV-Infektion persistiert das Virus vermutlich lebenslang. Organ- und insbesondere Stammzelltransplantatempfänger sind daher nicht nur durch frisch übertragenes CMV, sondern durch Reaktivierung des autochthonen latenten Virus oder des im Transplantat latenten Virus gefährdet.

Transfusionsassoziierte CMV-Infektionen wurden erstmals in den 1960er Jahren bei Patienten nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass und in den Folgejahren bei den oben genannten gefährdeten Patientengruppen beschrieben. Man vermutet, dass CMV als latentes Virus mit Blutleukozyten (Monozyten) und zirkulierenden hämatopoetischen Progenitorzellen von CMV-seropositiven Blutspendern übertragen wird. Transfusionsassoziierte CMV-Infektionen wurden nach Übertragung von gefrorenem Frischplasma bisher nicht beobachtet [55].

Zwei Maßnahmen sind in der Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion wirksam:

- Einsatz von zellulären Blutkomponenten von CMV-seronegativen Spendern,
- Leukozytendepletion zellulärer Blutkomponenten.

Mit beiden Maßnahmen wird die Inzidenz der transfusionsassoziierten CMV-Infektion bei gefährdeten Patientengruppen jeweils um ca. 90% gesenkt [56]. Das verbleibende Risiko trotz Einsatz einer der beiden Präventivmaßnahmen wird in derselben Metaanalyse mit 1,5 bis 3% für Patienten nach Stammzelltransplantation angegeben [56]. Ein direkter Vergleich beider Präventivmaßnahmen wurde bisher nur in einer einzigen prospektiv randomisierten Studie an 502 Patienten nach Stammzelltransplantation vorgenommen [3]. In der Patientengruppe mit Transfusion CMV-seronegativer Blutkomponenten wurden 4 (1,4%) und in der Gruppe der Patienten mit Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten 6 (2,4%) CMV-Infektionen beobachtet. Die Autoren dieser Arbeit kommen zum Schluss, dass beide Verfahren gleichwertig sind. Allerdings erkrankten alle 6 Patienten in der Gruppe mit Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten an einer manifesten CMV-Erkrankung, während kein Patient aus der Gruppe der Patienten mit Transfusion CMV-seronegativer Blutkomponenten erkrankte ($p = 0,03$).

Studien, in denen beide Präventivmaßnahmen kombiniert wurden (Leukozytendepletion plus Auswahl CMV-seronegativer Spender vs. Leukozytendepletion alleine), liegen nicht vor. Es ist auch unwahrscheinlich, dass eine solche Studie jemals durchgeführt wird, da die Zahl der einzuschließenden Patienten extrem hoch sein müsste, um zu signifikanten Ergebnissen zu kommen ($n > 6.500$ [56]).

Die minimale infektiöse Dosis beim Menschen ist nicht bekannt. Versuche, CMV-Genomkopien bei latent infizierten Blutspendern zu quantifizieren, scheitern daran, dass die Kopienzahl in der Regel unter der Nachweisgrenze gegenwärtiger Testsysteme liegt (1 bis 10 CMV-Genomkopien in DNA aus 250.000 Blutleukozyten). Analogieschlüsse aus einem Mausmodell der transfusionsassoziierten CMV-Infektion legen nahe, dass die Leukozytendepletion nach heutigen Standards die Zahl latent infizierter Leukozyten unter die Schwelle der infektiösen Dosis abreichern kann [57].

Neben technischen und anderen Problemen (mangelnde Sensitivität des Antikörperrnachweises, Antikörpertiterabfall unter die Nachweisgrenze, Filtrationsversager, CMV-Infektion aus anderer Infektionsquelle im zeitlichen Zusammenhang mit der Transfusionstherapie etc.) könnten neu infizierte Blutspender für einen Teil der transfusionsassoziierten CMV-Infektionen trotz Präventionsmaßnahme verantwortlich sein (sowohl Fensterphase-Spender in der prä-Serokonversionsphase als auch Spender im ersten Jahr nach Serokonversion) [58]. Die CMV-Serokonversionsrate pro Jahr für Blutspender über alle Altersgruppen wurde mit 0,55% angegeben [59].

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an gesunden Heranwachsenden konnte CMV-Genom in 75% bis 80% der DNA-Proben aus Blutleukozyten in den ersten 16 Wochen der Infektion nachgewiesen werden. Im Plasma war CMV-DNA zwischen der 8. und 16. Woche in 25% bis 40% der Proben nachweisbar. IgG-Antikörper gegen CMV waren in dieser Studie 6 bis 8 Wochen nach dem Auftreten von CMV-DNA in Blutleukozyten nachweisbar [60]. Abhängig vom Spendeintervall wurde bei Blutspendern in bis zu 25% der Präserokonversionsproben und bis zu 83% der Postserokonversionsproben CMV-DNA nachgewiesen (Übersicht in [61]). Dabei wiesen die Postserokonversionsproben in der Regel höhere DNA-Konzentrationen auf. Da neutralisierende Antikörper erst Wochen bis Monaten nach der Primärinfektion gebildet werden, könnte also das Infektionsrisiko durch Spenden erstmals seropositiver Spender am höchsten sein. Diese Spenden ließen sich sowohl durch Verwendung CMV-seronegativer als auch CMV-DNA-negativer Produkte ausschließen.

Andererseits ist selbst bei Hochrisikopatienten (seronegative Patienten mit Stammzelltransplantation von einem seronegativen Spender) in aktuellen Studien die Rate an CMV-Infektionen bei Verwendung leukozytendepletierter Produkte sehr gering. Während drei Studien mit zusammen 145 Patienten keine CMV-Infektion fanden [62–64], wurde in

einer weiteren Studie über 4 CMV-Infektionen bei 166 Patienten berichtet [65]. Ein Nachweis, dass es sich tatsächlich um transfusions-assoziierte CMV-Infektionen handelte, erfolgte allerdings nicht, so dass unklar bleibt, ob die beobachteten Infektionen tatsächlich durch die Transfusionen oder durch direkten Kontakt mit (ggf. asymptomatischen) infizierten Personen verursacht wurden. In einer Studie an untergewichtigen Frühgeborenen war CMV-DNA-positive Muttermilch die häufigste Infektionsquelle, während keine von 29 CMV-Infektionen durch Bluttransfusionen verursacht wurde [66].

Zusammenfassend gesagt kann die Frage, ob die Verwendung CMV- ausgewählter (DNA-negativ oder seronegativ getesteter) Blutspenden das verbleibende Risiko weiter reduzieren könnte, derzeit nicht beantwortet werden.

Die Auswahl CMV-ausgewählter (DNA-negativer oder seronegativer) Blutspender für die Gewinnung von leukozytendepletierten Blutkomponenten zur Vermeidung einer CMV-Infektion wird nicht empfohlen.	2 C
---	-----

Jeder Verdachtsfall einer transfusionsassoziierten CMV-Infektion sollte an das PEI gemeldet werden, damit ggf. künftig evidenzbasierte Empfehlungen erarbeitet werden können.

Da GK präparationsbedingt auch einen hohen Anteil mononukleärer Zellen enthalten, sind nach Granulozytentransfusion von unausgewählten Spendern CMV-Infektionen beschrieben.

Granulozytenkonzentrate für CMV-seronegative Empfänger sollen ausschließlich von CMV-seronegativen Blutspendern gewonnen werden.	1 C+
--	------

Parvovirus B19

Infektionen mit dem Erythrovirus/Parvovirus B19, dem Erreger der Ringelröteln, verlaufen in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Bei Patienten mit hämolytischen Erkrankungen und Immundefizienz kann eine Infektion mit Parvovirus B19 schwere aplastische Krisen auslösen. Eine intrauterine Infektion kann infolge ausgeprägter Anämie zum fetalen Hydrops führen [67]. Die Häufigkeitsangaben über den Nachweis von Parvovirus B19 DNA im Spenderblut reichen von ca. 1:100 bis ca. 1:50.000 in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation und der Nachweismethode. Für die Herstellung von Plasmaderivaten und SDP werden heute noch nur solche Spendenpools herangezogen, die weniger als 10^4 IU Parvovirus B19 DNA/ml Plasma aufweisen. Zusammen mit Maßnahmen zur Virusabreicherung wurde damit erreicht, dass Plasmaderivate heute hinsichtlich einer Parvovirus B19-Infektionen als relativ sicher gelten können. In einer amerikanischen Studie an 1.043 Kindern war die Gabe von aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren mit einer erhöhten Prävalenz von Antikörpern gegen Parvovirus B19 assoziiert, dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Gelenkfunktion betroffener Kinder. Weitere Angaben zur Assoziation mit klinischen Symptomen einer Parvovirus B19-Infektion wurden nicht gemacht [68].

Es ist bis heute unklar, warum transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen trotz der hohen Prävalenz des Virus bei Blutspendern nur sehr selten beobachtet werden. In der Weltliteratur sind bisher vor allem Einzelfälle publiziert worden [69–74]. In Japan wurde trotz verpflichtendem Screening aller Blutspenden mit einem Hämagglutinationstest in einem 10-Jahreszeitraum über 5 Fälle einer gesicherten, klinisch manifesten Parvovirus B19-Infektion sowie 3 weitere wahrscheinliche Übertragungen berichtet [75]. In Großbritannien wurde in den Jahren 1996 bis 2017 nur eine Parvovirus B19-Infektion durch Blutprodukte

gemeldet [46]. Dem PEI liegen aus den letzten 20 Jahren (1997 bis 2017) keine Berichte über den Verdacht einer Parvovirus B19-Übertragung durch Blutkomponenten vor.

Es ist vorgeschlagen worden, Risikopatienten für eine symptomatische Parvovirus B19-Infektion nur mit Blutkomponenten zu versorgen, deren Spender 2-mal im Abstand von 6 Monaten positiv für Anti-Parvovirus B19 IgG-Antikörper getestet wurden [76]. Parvovirus B19 DNA ist jedoch auch noch Jahre nach einer Serokonversion bei Blutspendern im Plasma nachweisbar [77, 78]. Da die minimale infektiöse Dosis für eine Parvovirus B19-Infektion durch Blutkomponenten nicht bekannt ist, bleibt die Wirksamkeit dieser Maßnahme unklar.

Eine transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektion könnte durch Verwendung von Blutkomponenten, deren Spender mittels einer sensitiven Nukleinsäure-Amplifikationstechnik zum Nachweis viraler DNA negativ getestet worden sind, weitgehend ausgeschlossen werden. Die notwendige Sensitivität zum Ausschluss von infektiösen Spendern ist jedoch nicht bekannt, da auch Infektionen durch Blutprodukte von Spendern mit weniger als 10^4 IU/ml Plasma berichtet wurden [72, 75].

Aufgrund der fehlenden Hinweise auf transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen in Deutschland können derzeit evidenzbasierte Empfehlungen zur Indikation für Blutkomponenten mit reduziertem Risiko für eine Parvovirus B19-Übertragung nicht gegeben werden.

Wir empfehlen deshalb, jeden Verdachtsfall einer transfusionsassoziierten Parvovirus B19-Infektion an das PEI zu melden, damit ggf. künftig Empfehlungen erarbeitet werden können.

10.5 Dokumentation und Meldung

Zu Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse sowie zu Rückverfolgungsverfahren wird auf die Richtlinie Hämotherapie verwiesen.

10.6 Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut: Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (last accessed on 19 August 2019).
2. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
3. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al.: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86(9): 3598–603.
4. International Society of Blood Transfusion, Working Party on Haemovigilance in collaboration with The International Haemovigilance Network and AABB: Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018).
http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Proposed_definitions_2011_surveillance_non_infectious_adverse_reactions_haemovigilance_incl_TRALI_correction_2013_TACO_correction_2018.pdf.
5. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al.: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016; 388(10061): 2825–36.
6. Bundesärztekammer: Muster-Arbeitsanweisung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) unter den besonderen Bedingungen des Abschnitts 6.4.2.3.1 b) „Sonderfälle“ der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen

und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), Gesamtnovelle 2017: Stand 18.01.2019. <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/> (last accessed on 19 August 2019).

7. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM: Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; 44(1): 25–9.
8. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL: Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44(1): 16–24.
9. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM: The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004; 44(1): 10–5.
10. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, et al.: Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood Transfus* 2016; 14(2): 214–27.
11. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al.: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. *Allergo J Int* 2014; 23(3): 96–112.
12. Walther-Wenke G, Schrezenmeier H, Deitenbeck R, et al.: Screening of platelet concentrates for bacterial contamination: spectrum of bacteria detected, proportion of transfused units, and clinical follow-up. *Ann Hematol* 2010; 89(1): 83–91.
13. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al.: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44(12): 1774–89.
14. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, et al.: A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019; 59(7): 2465–76.
15. Ayach T, Nappo RW, Paugh-Miller JL, Ross EA: Postoperative hyperkalemia. *Eur J Intern Med* 2015; 26(2): 106–11.
16. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J: Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; 106(4): 1062–9.
17. Lee AC, Reduque LL, Luban NLC, Ness PM, Anton B, Heitmiller ES: Transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest in pediatric patients receiving massive transfusion. *Transfusion* 2014; 54(1): 244–54.
18. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ: Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2018; 32(2): 77–88.
19. Alexander PE, Barty R, Fei Y, et al.: Transfusion of fresher vs older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127(4): 400–10.
20. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al.: Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(14): 1443–51.
21. Matsuura H, Akatsuka Y, Muramatsu C, et al.: Evaluation of the potassium adsorption capacity of a potassium adsorption filter during rapid blood transfusion. *Vox Sang* 2015; 108(4): 428–31.
22. Sachs UJH, Röder L, Santoso S, Bein G: Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol* 2006; 132(5): 655–6.
23. Pirenne F, Yazdanbakhsh K: How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood* 2018; 131(25): 2773–81.

24. Watkins NA, Smethurst PA, Allen D, Smith GA, Ouwehand WH: Platelet alphaIIb beta3 recombinant autoantibodies from the B-cell repertoire of a post-transfusion purpura patient. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 677–85.
25. Mueller-Eckhardt C, Küenzlen E, Thilo-Körner D, Pralle H: High-dose intravenous immunoglobulin for post-transfusion purpura. *N Engl J Med* 1983; 308(5): 287.
26. Wimperis J, Lunn M, Jones A, et al.: Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf (last accessed on 22 August 2019).
27. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al.: A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126(3): 406–14.
28. Sage D, Stanworth S, Turner D, Navarrete C: Diagnosis of transfusion-associated graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med* 2005; 15(6): 481–5.
29. Juji T, Nishimura M, Tadokoro K: Treatment of post transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 277–9.
30. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, Kulaylat MN, Landmark JD: Transfusion-associated graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. *J Intensive Care Med* 2015; 30(3): 123–30.
31. Amrein K, Posch U, Langner C, Gorkiewicz G, Högenauer C: Transfusion-associated graft-versus-host disease presenting as severe high-volume diarrhoea in a patient with Goodpasture's syndrome. *Intensive Care Med* 2010; 36(7): 1271–2.
32. Arbeitskreis Blut: Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) (gemäß § 19 Transfusionsgesetz). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2019; 62(9): 1144–58.
33. Dodd RY: Transmission of parasites and bacteria by blood components. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 239–42.
34. Ludlam CA, Turner ML: Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol* 2006; 132(1): 13–24.
35. Arbeitskreis Blut: Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM): Stellungnahme des Arbeitskreises Blut: (S 22). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2020; 63(8): 1022–4.
36. Schroeder ML: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117(2): 275–87.
37. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD, Friedman LI: Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* 1999; 39(2): 128–34.
38. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al.: Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011; 152(1): 35–51.
39. Friedman DF, Kwittken P, Cizman B, et al.: DNA-based HLA typing of nonhematopoietic tissue used to select the marrow transplant donor for successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(5): 590–6.
40. van Royen-Kerkhof A, Wulffraat NM, Kamphuis SSM, et al.: Nonlethal transfusion associated graft-versus-host disease in a severe combined immunodeficient patient. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(10): 1027–30.
41. Sebnem Kilic S, Kavurt S, Balaban Adim S: Transfusion-associated graft-versus-host disease in severe combined immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(2): 153–6.

42. Robertson NR, Berry CL, Macaulay JC, Soothill JF: Partial immunodeficiency and graft-versus host disease. *Arch Dis Child* 1971; 46(248): 571–4.
43. Strobel S, Morgan G, Simmonds AH, Levinsky RJ: Fatal graft versus host disease after platelet transfusions in a child with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1989; 148(4): 312–4.
44. Douglas SD, Fudenberg HH: Graft versus host reaction in Wiskott-Aldrich syndrome: antemortem diagnosis of human GVH in an immunologic deficiency disease. *Vox Sang* 1969; 16(3): 172–8.
45. Wintergerst U, Meyer U, Remberger K, Belohradsky BH: Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) bei einem Säugling mit DiGeorge-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137(6): 345–7.
46. Bolton-Maggs P H B, Chair of the Working Expert Group & Writing Group, on behalf of the SHOT Steering Group: Annual SHOT Report 2017. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf> (last accessed on 19 August 2019).
47. Munro LR, Culligan DJ, Grant A, Johnston PW, Watson HG: Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia. *Vox Sang* 2002; 83(3): 279–81.
48. National Advisory Committee on Blood and Blood Products: Recommendations for use of irradiated blood components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. https://www.nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf (last accessed on 25 June 2020).
49. Marsh J, Socie G, Tichelli A, et al.: Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Br J Haematol* 2010; 150(3): 377–9.
50. Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, et al.: Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4500–6.
51. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al.: Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012; 159(2): 143–53.
52. Hui YMT, Regan F, Willecombe M, Taube D: Use of non-irradiated blood components in Campath (alemtuzumab)-treated renal transplant patients. *Transfus Med* 2016; 26(2): 138–46.
53. Castro G, Merkel PA, Giclas HE, et al.: Amotosalen/UVA treatment inactivates T cells more effectively than the recommended gamma dose for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2018; 58(6): 1506–15.
54. Pohler P, Müller M, Winkler C, et al.: Pathogen reduction by ultraviolet C light effectively inactivates human white blood cells in platelet products. *Transfusion* 2015; 55(2): 337–47.
55. Bowden RA, Meyers JD: Prophylaxis of cytomegalovirus infection. *Semin Hematol* 1990; 27(2 Suppl 1): 17–21; discussion 28–9.
56. Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005; 19(3): 181–99.
57. Roback JD, Su L, Zimring JC, Hillyer CD: Transfusion-transmitted cytomegalovirus: lessons from a murine model. *Transfus Med Rev* 2007; 21(1): 26–36.

58. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H: High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 2007; 47(11): 1972–83.
59. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H: Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004; 86(1): 41–4.
60. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF: Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis* 1999; 180(3): 702–7.
61. Ziemann M, Thiele T: Transfusion-transmitted CMV infection - current knowledge and future perspectives. *Transfus Med* 2017; 27(4): 238–48.
62. Hall S, Danby R, Osman H, et al.: Transfusion in CMV seronegative T-depleted allogeneic stem cell transplant recipients with CMV-unselected blood components results in zero CMV transmissions in the era of universal leukocyte reduction: a U.K. dual centre experience. *Transfus Med* 2015; 25(6): 418–23.
63. Nash T, Hoffmann S, Butch S, Davenport R, Cooling L: Safety of leukoreduced, cytomegalovirus (CMV)-untested components in CMV-negative allogeneic human progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2012; 52(10): 2270–2.
64. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, et al.: Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion* 2011; 51(12): 2620–6.
65. Kekre N, Tokessy M, Mallick R, et al.: Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(12): 1719–24.
66. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, et al.: Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11): 1054–62.
67. Juhl D, Hennig H: Parvovirus B19: What Is the Relevance in Transfusion Medicine? *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 4.
68. Soucie JM, Staercke C de, Monahan PE, et al.: Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion* 2013; 53(6): 1217–25.
69. Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, et al.: Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion* 1997; 37(9): 947–52.
70. Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W: Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998; 75(2): 97–102.
71. Nagaharu K, Sugimoto Y, Hoshi Y, et al.: Persistent symptomatic parvovirus B19 infection with severe thrombocytopenia transmitted by red blood cell transfusion containing low parvovirus B19 DNA levels. *Transfusion* 2017; 57(6): 1414–8.
72. Servant-Delmas A, Laperche S, Mercier M, et al.: Limits of sequencing and phylogenetic analysis to assess B19V transmission by single-donor blood component. *Vox Sang* 2011; 100(2): 254–5.
73. Yu M-YW, Alter HJ, Virata-Theimer MLA, et al.: Parvovirus B19 infection transmitted by transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient samples. *Transfusion* 2010; 50(8): 1712–21.
74. Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al.: Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 1995; 35(9): 769–72.
75. Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose S, Hino S, Tadokoro K: Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011; 51(9): 1887–95.

76. Groeneveld K, van der Noordaa J: Blood products and parvovirus B19. *Neth J Med* 2003; 61(5): 154–6.
77. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA: Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion* 2008; 48(5): 1036–7.
78. Juhl D, Görg S, Hennig H: Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. *Vox Sang* 2014; 107(3): 226–32.

11	Anhang	282
11.1	Mitglieder des Ständigen Arbeitskreises und Berater	282
11.1.1	Mitglieder des Ständigen Arbeitskreises „Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer (AP 2017-2020)	282
11.1.2	Beratend mitgewirkt haben	283
11.2	Zur inhaltlichen Erörterung der novellierten Querschnitts-Leitlinien wurden neben den Landesärztekammern die folgenden Fachgesellschaften, Verbände und Institutionen in einem formalisierten schriftlichen Anhörungsverfahren in Anlehnung an die Vorgaben nach §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes gehört:	284

11 Anhang

11.1 Mitglieder des Ständigen Arbeitskreises und Berater

11.1.1 Mitglieder des Ständigen Arbeitskreises „Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer (AP 2017-2020)

Prof. Dr. med. G. Bein Direktor des Instituts für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH (Stellv. Federführender)	Kapitel 10
Dr. med. W. Ebell Em. Oberarzt der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/ Hämatologie/KMT und Leiter der Arbeitsgruppe Knochenmarktransplantation der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Otto Heubner-Centrums der Charité, Campus Virchow, Berlin	Kapitel 3, 8
Prof. Dr. med. H. Einsele Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Julius-Maximilians-Universität Würzburg	Kapitel 3
Prof. Dr. med. A. Greinacher Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald	Kapitel 2
Prof. Dr. med. M. Hallek Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln	Kapitel 2
Prof. Dr. med. H. Klüter Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH (Federführender)	Kapitel 4, 5
Univ.-Prof. Dr. med. P. R. Kranke, MBA Leiter klinische Forschung der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Würzburg	Kapitel 5, 9
Prof. Dr. med. K. Kurnik Leiterin der Abteilung Hämostaseologie und Pädiatrisches Hämophiliezentrum der Kinderklinik und Kinderpoliklinik, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München (seit 08.12.2017)	Kapitel 6
Prof. Dr. med. R. F. Maier Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum, Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg (seit 08.12.2017)	Kapitel 1, 2
Prof. Dr. med. J. Oldenburg Direktor des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Bonn	Kapitel 6
Prof. Dr. med. U. Sachs Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie am Universitätsklinikum, Gießen und Marburg, Standort Marburg (bis 17.04.2019)	Kapitel 7.1

Prof. Dr. med. A. Salama Ehem. Leiter des Instituts für Transfusionsmedizin am Campus Virchow-Klinikum, Berlin (bis 28.06.2018)	Kapitel 8, 9
Univ.-Prof. em. Dr. med. R. E. Scharf Em. Lehrstuhlinhaber und Direktor des Instituts für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	Kapitel 7.2
Prof. Dr. med. R. E. Schmidt Direktor der Klinik für Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover	Kapitel 8
Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier Ärztlicher Direktor und Medizinischer Geschäftsführer des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin Universitätsklinikum Ulm DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH Universitätsklinikum Ulm	Kapitel 1, 3
Prof. Dr. med. M. Spannagl Stellvertretender Leiter der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Haemostaseologie, Leiter des Bereichs Haemostaseologie am Klinikum der Universität München	Kapitel 7
Univ.-Prof. Dr. med. A. Tiede Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation der Medizinischen Hochschule Hannover (seit 08.12.2017)	Kapitel 6
Prof. Dr. med. C. von Heymann Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin	Kapitel 4,7.1
Prof. Dr. med. M. V. A. Welte Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Klinikum Darmstadt GmbH	Kapitel 1
Priv.-Doz. Dr. med. M. Ziemann Oberarzt und Bereichsleiter Immungenetik und Blutkomponenten- präparation am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Lübeck	Kapitel 9, 10

11.1.2 Beratend mitgewirkt haben

Dr. med. O. Boy, M.A. Referent im Dezernat 3 – Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Patientensicherheit der Bundesärztekammer, Berlin	
RAin Dr. iur. D. Daute-Weiser Referentin im Dezernat Recht der Bundesärztekammer, Berlin (seit 01.11.2019)	
Prof. Dr. med. I. Kopp Leiterin des AWMF-Institutes für Medizinisches Wissensmanagement	

Prof. Dr. med. R. Kreienberg
Präsident der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften e.V.

Ass. jur. S. Passow
Referentin im Dezernat Recht der Bundesärztekammer, Berlin (bis 10.07.2019)

C. Schaefer, M.A.
Stellvertretende Geschäftsstellenleitung, Leiterin der Abteilung 1 „Evidenzbasierte Medizin
und Leitlinien“ und der Abteilung 2 „Patienteninformation“,
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Ass. jur. E. Siewert
Referentin im Dezernat 2 – Ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung der
Bundesärztekammer, Berlin

Ass. jur. J. Wenzel, LL.M
Referentin im Dezernat Recht der Bundesärztekammer, Berlin (11.07. bis 30.10.2019)

11.2 Zur inhaltlichen Erörterung der novellierten Querschnitts-Leitlinien wurden neben den Landesärztekammern die folgenden Fachgesellschaften, Verbände und Institutionen in einem formalisierten schriftlichen Anhörungsverfahren in Anlehnung an die Vorgaben nach §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes gehört:

Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese e. V.

Arbeitsgemeinschaft Transfusionsmedizinisches Fachpersonal e. V. Deutschland

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V.

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e. V.

Berufsverband der Deutschen Chirurgen e. V.

Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V.

Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e. V.

Berufsverband der Deutschen Urologen e. V.

Berufsverband der Frauenärzte e. V.

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V.

Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V.

Berufsverband Deutscher Anästhesisten e. V.

Berufsverband Deutscher Internisten e. V.

Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V.

Berufsverband Deutscher Neurochirurgen e. V.

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V.

Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner e. V.
Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V.
Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e. V.
BundesArbeitsGemeinschaft der Patientenstellen und -Initiativen
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung, chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V.
Bundesministerium der Verteidigung
Bundesministerium für Gesundheit
Bundesverband der Belegärzte e. V.
Bundesverband der Organtransplantierten e. V.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V.
Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Bundeszahnärztekammer
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e. V.
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V.
Deutsche Bluthilfe e. V.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V.
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V.
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation gGmbH
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V.
Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e. V.
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e. V.
Deutsche Stiftung Organtransplantation
Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V.
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V.
Deutscher Behindertenrat
Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e. V.
Deutscher Paritätischer Wohlfahrtsverband – Gesamtverband e. V.

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V.
Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e. V.
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V.
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
Gesellschaft für Virologie e. V.
Gesundheitsministerkonferenz
GKV-Spitzenverband
INSTAND - Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen
Laboratorien e. V.
Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie gemeinnütziger e. V.
Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Paul-Ehrlich-Institut
pbm Academy Stiftung
Plasma Protein Therapeutics Association Deutschland e. V.
Robert Koch-Institut
Ständige Impfkommission
Ständige Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Verband der Diagnostica-Industrie e. V.
Verband der Privaten Krankenversicherung e. V.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Zentrum Zahnärztliche Qualität

Korrespondenzanschrift

Bundesärztekammer
Dezernat 6 -Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
E-Mail: dezernat6@baek.de