



Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

4. Auflage

(vgl. Änderungsanzeige im Dtsch Arztebl 2008; 105: A 2121 [Heft 40])

Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf
Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| 0 | Allgemeine Erläuterungen |
| 1 | Erythrozytenkonzentrate |
| 2 | Thrombozytenkonzentrate |
| 3 | Granulozytenkonzentrate |
| 4 | Plasma zur therapeutischen Anwendung |
| 5 | Humanalbumin |
| 6 | Faktor VIII-Konzentrate, Faktor VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor IX-Konzentrate, Aktivierte Prothrombin-Komplex-Konzentrate |
| 7 | Prokoagulatoren |
| 8 | Inhibitoren |
| 9 | Humane Immunglobuline |
| 10 | Autologe Hämotherapie |
| 11 | Unerwünschte Wirkungen |
| Anhang | |
| | Arzneimittelrechtliche Regelungen zur Fachinformation |
| | Liste der angehörten Fachgesellschaften, Verbände und Institutionen |
| | Mitglieder des Arbeitskreises |

0 Allgemeine Erläuterungen

0.1 Einordnung dieser Querschnitts-Leitlinien

Das vorliegende Werk wird als „Querschnitts-Leitlinien (BÄK)“ bezeichnet, da Empfehlungen zur gesamten Bandbreite von Blutkomponenten und Plasmaderivaten gegeben werden, deren Anwendung eine besondere Aufgabe ärztlichen Handelns darstellt. Zum einen gilt es, durch eine kritische Indikationsstellung und Anwendung die zur Verfügung stehenden Präparate bestmöglich einzusetzen und Risiken, z.B. Infektionsübertragungen, zu vermeiden, zum anderen verpflichten die begrenzten Ressourcen der aus freiwilligen Blutspendern gewonnenen Blutprodukte zu einem besonders sorgfältigen Umgang.

Durch diesen breiten Themengegenstand wird von dem üblicherweise in Leitlinien vorgenommenen Bezug auf eine einzelne Krankheitsentität abgewichen.

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

Der besondere Charakter dieser Querschnitts-Leitlinien hat 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. Der Arbeitskreis entschied sich bewusst dafür, bei verschiedenen Fragestellungen von der Vorgehensweise bei der Erstellung von Evidenzbasierten 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 gegenüber den vorhergehenden Ausgaben weiter systematisiert. 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 auszusprechen und diese entsprechend den Grundsätzen der *Evidence-Based Medicine* zu klassifizieren. Mit Einführung dieses Klassifizierungssystems wird 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 (Guyatt et al. 2004¹).

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

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

Beruhend auf zugrunde liegenden Daten auf ausreichend großen, prospektiven, randomisierten Studien, wird die Evidenz als Qualität A gekennzeichnet. Liegen 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.

Tabelle 1

| 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 <u>eindeutigem Ergebnis</u> | 1 A | Starke Empfehlung , die für die meisten Patienten gilt. | „soll“ |
| 1 | Eindeutig | C+ | Keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage | 1 C+ | | |
| 1 | Eindeutig | B | Randomisierte, kontrollierte Studie mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studie ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergebnis beeinflusst haben. | 1 B | | |
| 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. | „kann“ |
| 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. | |
| 2 | Unklar | B | Randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen | 2 B | Schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall | |

| | | | | | | |
|---|--------|---|---|-----|---|----------|
| | | | | | kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. | |
| 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 1C+ 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 Einzelparameter 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 1).

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 (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ berufen und sie mit der Ausarbeitung dieser Auflage beauftragt.

Umgang mit möglichen Interessenskonflikten

Die Autoren wurden gebeten, mögliche Interessenskonflikte gegenüber dem Federführenden der Arbeitsgruppe und dem Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats darzulegen. Beide Gremiovorsitzenden kamen übereinstimmend zu der Bewertung, dass keine Interessenskonflikte der Autoren bestehen, welche die Qualität der Leitlinien und Unabhängigkeit beeinträchtigen.

Konsensusverfahren und Verabschiedung

Die von den angegebenen Autoren vorbereiteten Kapitel und die einzelnen Empfehlungen wurden von allen Mitgliedern des Arbeitskreises diskutiert und gegebenenfalls im Konsens modifiziert. Das Ergebnis wurde danach im Rahmen einer schriftlichen Anhörung den im Anhang aufgeführten Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Vereinigungen und Institutionen, die mit Fragen der Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten befasst sind, vorgelegt. Über die Berücksichtigung der eingegangenen Änderungsvorschläge entschied der Arbeitskreis nach erneuter Diskussion in einem Konsensusverfahren. Danach wurden die ausgearbeiteten Querschnitts-Leitlinien dem Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer zugeleitet. Die Stellungnahmen aus dem Kreis des Wissenschaftlichen Beirats wurden wiederum im Arbeitskreis bewertet und die im gesamten Arbeitskreis daraufhin konsentiertere Fassung wurde dem Wissenschaftlichen Beirat erneut vorgelegt. Nachdem dieser die Querschnitts-Leitlinien beraten und

befürwortet hatte, wurden sie am 29.08.2008 vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet.

Die Konzeption als produktbezogene Querschnitts-Leitlinie hat Auswirkungen auf den Entwicklungsprozess der Leitlinien. So können z.B. nur begrenzt klinische Algorithmen formuliert werden. Gleichwohl kennzeichnet das sehr umfangreiche und beratungsintensive Konsensusverfahren 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 gebeten, ihre Erfahrungen im Umgang mit diesem Werk dem Wissenschaftlichen Beirat und seinem Arbeitskreis zur Verfügung zu stellen.

Weiterführende Angaben zur Methodik der Leitlinienerstellung sind in einem Leitlinien-Report zusammengefasst (<http://www.baek.de/haemotherapie>).

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

0.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

0.4.1 Anwendung des Arzneimittelgesetzes

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

Damit ist klargestellt, dass Blutzubereitungen Arzneimittel im Sinne von § 2 Abs. 1 Nr. 3 AMG sind. Folglich ist neben dem TFG das AMG nicht nur für die Herstellung, sondern auch für die Anwendung von Blutprodukten maßgeblich.

0.4.2 Fachinformation

Das AMG enthält in § 11a umfangreiche Regelungen zur Fachinformation².

Die vorgelegten Querschnitts-Leitlinien nehmen regelmäßig auf die jeweiligen Fachinformationen Bezug. Sofern eine Empfehlung hinsichtlich der Indikationsstellung von einer Fachinformation abweicht, wird darauf hingewiesen und die Abweichung begründet.

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“).

0.4.3 Aktualität der Querschnitts-Leitlinien

Diese Querschnitts-Leitlinien können nicht permanent überarbeitet werden, somit nicht immer aktuell sein. Deshalb entbinden die Querschnitts-Leitlinien den Anwender nicht davon, die Informationen aus der Fachinformation (vgl. Abschnitt 0.4.2) der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen. Die Fachinformationen sind i.S.v. § 11a Abs. 2 AMG von den pharmazeutischen Unternehmen auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu halten. Sie spiegeln die behördlich zugelassenen Informationen zur Anwendung des Arzneimittels wider. Die Fachinformationen sind daher für Ärztinnen und Ärzte von maßgeblicher Relevanz für die sichere Anwendung der Arzneimittel und für den therapeutischen Erfolg. Im Übrigen wird auf die Ausführungen im Leitlinien-Report (<http://www.baek.de/haemotherapie>) verwiesen.

0.4.4 Off-Label-Use

„Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen). Grundsätzlich dürfen in Deutschland Medikamente zu Lasten der Krankenkassen nur zur Behandlung derjenigen Erkrankungen eingesetzt werden, für die ein Hersteller die arzneimittelrechtliche Zulassung bei den zuständigen Behörden erwirkt hat. Man spricht beim „Off-Label-Use“ auch von zulassungsüberschreitendem Einsatz des Arzneimittels. Die Angaben, welche Krankheiten entsprechend der Zulassung mit einem Arzneimittel behandelt werden dürfen, finden sich unter anderem in der Gebrauchsinformation (daher der Begriff „Label“ zu Deutsch: Etikett oder Kennzeichnung). Die Anwendung von in Deutschland (noch) nicht zugelassenen Arzneimitteln wird von dem Begriff „Off-Label-Use“ nicht umfasst“³.

„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)“⁴.

Die Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten erfolgt häufig 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. Sofern in der juristischen Fachliteratur sogar von einem „notwendigen Off-Label-Use“ die Rede ist, wird lediglich auf die Entscheidung des OLG Köln zur Verordnung von Aciclovir rekurriert⁵. Danach wird ein Arzt überwiegend in seiner Entscheidung, ob er ein zugelassenes Arzneimittel außerhalb des Rahmens der erteilten Zulassung verordnen bzw. anwenden will, als arzneimittelrechtlich frei angesehen⁶.

Der Gesetzgeber hat durch die Einrichtung von Expertengruppen zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (Expertengruppe Off-Label) nach § 35 b Abs. 3 SGB V dem Umstand Rechnung getragen, dass das bis zu diesem Zeitpunkt etablierte Zulassungsverfahren in Arzneimittelrecht nicht vollständig ausreicht, um eine notwendige Arzneimittelversorgung in allen Indikationsbereichen sicherzustellen⁷. Zu den in dieser Querschnitts-Leitlinie behandelten Arzneimitteln wurden bis dato (Stand April 2008) allerdings noch keine Empfehlungen der Expertengruppe „Off-Label-Use“ bekannt gegeben⁸.

Ärzte, die Arzneimittel außerhalb zugelassener Indikation verordnen, gehen erhebliche rechtliche Risiken ein: Da der Hersteller grundsätzlich nur für den bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels haftet, besteht für den Arzt ein erhöhtes Haftungsrisiko, wenn er ohne Zustimmung des Herstellers Arzneimittel außerhalb zugelassener Indikationen einsetzt.

Etwas anderes kann gelten, wenn der Hersteller den Off-Label-Gebrauch geduldet hat und dem, z.B. durch Ergänzung der Fachinformation, nicht entgegengetreten ist⁹. Sofern die Versicherungsbedingungen für die Berufshaftpflichtversicherung des Arztes einen Versicherungsschutz für „in der Heilkunde anerkannte Behandlungen“ gewähren, schließen sie solche Therapien grundsätzlich nicht aus. Für das Bestehen des Deckungsschutzes genügt der Konsens in der Medizin, das Medikament zulassungsüberschreitend anzuwenden; im Zweifel sollte diese Frage mit dem jeweiligen Versicherer geklärt werden¹⁰.

Die in den vorliegenden Querschnitts-Leitlinien enthaltenen Empfehlungen zum „Off-Label-Use“ tragen wesentlich dazu bei, dem anwendenden Arzt eine Orientierung zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten zu geben. Der Grad der Empfehlung und deren Evidenzlevels 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 der Arzneimittel „im Rahmen der in der Heilkunde anerkannten Behandlung“ erfolgte.

Die Erstattungs-fähigkeit solcher Arzneimittel durch die gesetzlichen Krankenversicherungen war immer wieder Gegenstand von Rechtsstreiten. In einem Grundsatzurteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (B 1 KR 37/00 R) wurden folgende Kriterien für eine Erstattung von Arzneimitteln außerhalb zugelassener Indikation (Off-Label-Use) aufgestellt:

1. Ein zugelassenes Arzneimittel kann grundsätzlich nicht zu Lasten der Krankenversicherung in einem Anwendungsgebiet verordnet werden, auf das sich die Zulassung nicht erstreckt ...
2. Davon kann ausnahmsweise abgewichen werden, wenn es bei einer schweren Krankheit keine Behandlungsalternative gibt und nach dem Stand der wissenschaftlichen

Erkenntnis die begründete Aussicht besteht, dass mit dem Medikament ein Behandlungserfolg erzielt werden kann."

Vor dem Hintergrund der Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005¹¹ wurde diese Rechtsprechung insbesondere im Urteil des Bundessozialgerichts vom 4. April 2006 (B 1 KR 7/05 R) weiterentwickelt, in dem u.a. festgestellt wird:

„Versicherte können in notstandsähnlichen Situationen insoweit unter engen Voraussetzungen die Versorgung mit arzneimittelrechtlich in Deutschland bzw. EU-weit nicht zugelassenen Import-Fertigarzneimitteln beanspruchen."

Die Anwendung eines Arzneimittels im Off-Label-Use setzt nicht nur eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung des Arztes voraus, sondern ist auch mit besonderen Aufklärungspflichten verbunden. Die Aufklärung über das Fehlen der Zulassung und den damit verbundenen spezifischen Risiken ist besonders hervorzuheben¹².

Hat der Hersteller den Off-Label-Gebrauch für eine bestimmte Indikation in der Fachinformation ausgeschlossen, darf das Mittel entgegen der Angabe nicht verwendet werden, es sei denn, es liegt ein Notstand vor¹³.

Im Übrigen ist die Anwendung im Off-Label-Use nicht gestattet, wenn die besonderen Voraussetzungen des „Compassionate use“ oder „Unlicensed use“ vorliegen, die in § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG geregelt wurden¹⁴.

¹ Guyatt G, Schunemann 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 (suppl 3):179S-87S

² Die relevanten Inhalte des § 11a AMG finden sich im Anhang dieser Publikation.

³ Glossar, Gemeinsamer Bundesausschuss, über www.g-ba.de

⁴ Ludwig, W.-D.: Off-Label-Use von Arzneimitteln, Berliner Ärzte, 2008, Heft 7, Seite 14ff.

⁵ OLG Köln VersR 1991, 186, zitiert nach: Deutsch, Spickhoff, a. a. O., S. 743

⁶ BSG, Urteil vom 30.09.1999, 8 B KN 9/98 KR R, RN 69 m.w.N.

⁷ Die Expertengruppe „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ wurde durch Erlass des BMGS vom 17.09.2002 eingerichtet. Mit Erlass vom 31.08.2005 wurden Expertengruppen „Off-Label-Use“ beim BfArM auf weitere Fachbereiche ausgeweitet. Es existieren derzeit drei Expertengruppen für die Fachbereiche Onkologie, Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS und Neurologie/Psychiatrie. Nach § 1 Abs. 2 des Errichtungserlasses vom 31.08.2005 haben die Expertengruppen Off-Label-Use folgende Aufgaben:
a) Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen;
b) Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu Fragen des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind.

⁸ Zu anderen Arzneimitteln liegen bereits Bewertungen entsprechend den Regelungen nach § 35b Abs. 3 SGB V vor. Die entsprechenden Beschlüsse des G-BA fanden ihren Niederschlag in einer Ergänzung der Anlage 9 zur Arzneimittel-Richtlinie des G-BA, in der Arzneimittel aufgelistet sind, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Dies betrifft z.B. Carboplatin-haltige Arzneimittel.

⁹ Deutsch, Spickhoff, Medizinrecht, 6. Auflage, Springer Verlag, S. 743

¹⁰ Handbuch des Fachanwalts für Medizinrecht, herausgegeben von Frank Wenzel, Luchterhand, 2007, S. 151f. und 582

¹¹ BVerfG, Beschluss vom 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98, über www.juris.de

¹² BGH, Urteil vom 15.03.2005, VI ZR 289/03, NJW 2005, S. 1716ff.

¹³ Deutsch, Spickhoff, a.a.O., S. 743

¹⁴ (2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die
1. [...]

6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt. [...]. Bezüglich weiterer Details wird auf den Aufsatz von Ludwig (vgl. Fußnote 4) verwiesen.

1 Erythrozytenkonzentrate

1.1 Herstellung

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

1.1.1 Präparate

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

1.1.1.1 Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung
In Deutschland sind allogene Erythrozytenkonzentrate 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 [51]. Durch den Einsatz einer Additivlösung wird der Plasmagehalt stark reduziert.

1.1.1.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat
Zur Entfernung vor allem der restlichen Plasmaproteine und Thrombozyten aus leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten in additiver Lösung werden die Erythrozyten mit isotonischer Lösung im funktionell geschlossenen System mehrmals gewaschen und anschließend in isotonischer Kochsalzlösung oder Additivlösung resuspendiert. Gewaschene EK sind sehr selten indiziert und müssen unverzüglich transfundiert werden [7].

1.1.1.3 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat
Vor Anwendung werden kryokonservierte EK (Lagerung unter -80°C) aufgetaut, in einem funktionell geschlossenen System mit einer geeigneten Lösung gewaschen, resuspendiert und unverzüglich transfundiert [7]. Wegen des hohen Aufwandes werden nur kryokonservierte EK seltener Blutgruppen in wenigen nationalen und internationalen Blutbanken in begrenzter Menge vorrätig gehalten.

1.1.1.4 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat
Die Bestrahlung erfolgt mit einer mittleren Dosis von 30 Gy und darf an keiner Stelle des Präparats die Dosis von 25 Gy unterschreiten [7].

1.1.2 Qualitätskriterien

Jedes EK 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 und das Verfallsdatum des Präparats zu kontrollieren. Auffällige EK dürfen nicht verwendet werden [7].

Die Lagerungs- und Verwendungsvorschriften müssen strikt eingehalten werden.

1.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile von EK sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten. Die je nach Herstellungsverfahren unterschiedlichen Gehalte an Plasma, Thrombozyten, Antikoagulanz und additiver Lösung haben selbst keinen therapeutischen Effekt und sind 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 2-24 Stunden nach Übertragung eines EK mit einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration um circa 1,0 g/dl (0,62 mmol/l) bzw. des HK-Wertes um circa 3-4% zu rechnen [79]. 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 Erythrozytenkonzentraten bei circa 58 Tagen. Rechnerisch muss ein gesunder Erwachsener ca. 12 ml Erythrozyten pro Tag produzieren, um die Hämoglobinkonzentration 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 (200-250 ml) pro Woche benötigt, um eine konstante Hämoglobinkonzentration 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, Hämoglobin) und Abnahme des S-Nitrosohämoglobins der Erythrozyten [3, 23, 24, 27]). Die lagerungsbedingten Veränderungen der Erythrozyten sind zum Teil *in vivo* innerhalb von 48-72 Stunden nach Transfusion reversibel.

Die klinische Bedeutung der lagerungsbedingten Veränderungen hinsichtlich der Gewebeoxygenierung und des Verlaufs der Erkrankung transfundierter Patienten kann derzeit nicht eindeutig beurteilt werden. Klinische Studien zur Erfassung der Auswirkung der Lagerungsdauer auf die Gewebeoxygenierung kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen [43, 70]. Die 2,3-DPG-Depletion ist hinsichtlich der O₂-Abgabe gelagerter Erythrozyten und der Gewebeoxygenierung wahrscheinlich von geringer Bedeutung [74]. Bei kritisch kranken Patienten mit Trauma unter Intensivbehandlung und postoperativ zeigten einige Studien eine Assoziation zwischen der Lagerungsdauer transfundierter EK und der Mortalität, der Morbidität, Infektionen sowie der Liegedauer [23, 34, 50, 54, 67, 80]. Bei herzchirurgischen Patienten weisen neueste Daten daraufhin, dass die Transfusion von über 14 Tage gelagerten Erythrozyten mit erhöhten Komplikationsraten sowie mit vermindertem Überleben assoziiert ist [30]. Als Ursache hierfür werden lagerungsbedingte Strukturveränderungen und Funktionsbeeinträchtigungen der Erythrozyten sowie zelluläre und bioaktive Bestandteile im Plasmaüberstand diskutiert [3, 23, 27, 48]. Es muss allerdings betont werden, dass ein großer Teil dieser Studien vor Einführung der Leukozytendepletion durchgeführt wurde und damit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige Situation unklar ist.

1.4 Lagerung, Verwendbarkeit*

EK müssen bei +4±2° C in speziell geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Temperatur muss auch während des Transports zwischen +1 und +10° C liegen (Kühlkette!) [7].

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

| | |
|--|-----|
| Innerhalb der zugelassenen Lagerungsdauer sollten nicht generell kurz gelagerte EK angefordert werden. | 1 C |
| Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen (z.B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung) kurz gelagerte EK 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 einer manifesten *anämischen Hypoxie*. Da die klinischen Symptome einer Anämie nicht spezifisch sind, müssen bei einer rationalen Indikationsstellung zur Transfusion neben der gemessenen Hämoglobinkonzentration und/oder des HK zusätzliche Kriterien herangezogen werden. Hierzu gehören 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
- Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können (*Physiologische Transfusionstrigger*)
- der intravasale Volumenstatus, da bei vermindertem Plasmavolumen (Hypovolämie) das Erythrozytendefizit nicht zuverlässig erkennbar ist und hohe HK-Werte gemessen werden (s. akuter Blutverlust)

Zusätzlich müssen für eine rationale Indikationsstellung die Ergebnisse klinischer Studien über den Zusammenhang zwischen Anämie, Erythrozytentransfusion und klinischem Verlauf der Krankheit mit einbezogen werden.

Bei jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie einzuleiten. 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 die Exposition mit Fremdblut und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [22, 40, 73].

1.5.1.2 Akuter Blutverlust

Im Grundsatz kann unter strikter Aufrechterhaltung der Normovolämie die globale O₂-Versorgung bei akutem Blutverlust bis zu einer Hämoglobinkonzentration von circa 6 g/dl (3,7 mmol/l) bzw. einem Hämatokrit von 18% durch die physiologischen Kompensationsmechanismen (1. Anstieg des Herzzeitvolumens, 2. Zunahme der O₂-Extraktion, 3. Redistribution der Durchblutung zugunsten von Herz und ZNS) ohne dauerhaften Schaden kompensiert werden [36, 40, 73]. Klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie jedoch auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (*Physiologische Transfusionstrigger*), sind in der folgenden Tabelle aufgeführt [39, 61, 63, 78].

Tab. 1.5.1.2.1: 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• -Blutdruckabfall unklarer Genese• -Dyspnoe |
| Ischämietypische EKG-Veränderungen <ul style="list-style-type: none">• -neu auftretende ST-Senkungen oder -Hebungen• -neu auftretende Rhythmusstörungen |
| Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm |
| Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung <ul style="list-style-type: none">• -Anstieg der globalen O₂-Extraktion > 50%• -Abfall der O₂-Aufnahme > 10% vom Ausgangswert• -Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung < 50% |

- -Abfall des gemischtvenösen PO₂ < 32 mmHg
- -Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung < 60%
- -Laktazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)

Bei aktiver Blutung und Zeichen einer Hypoxie sowie im hämorrhagischen Schock ist die rechtzeitige Transfusion von Erythrozyten lebenserhaltend. In diesen Situationen erfolgt die Entscheidung zur Erythrozytentransfusion auf der Basis von hämodynamischen Parametern und Symptomen der Anämie sowie unter Berücksichtigung des stattgehabten und noch zu erwartenden Blutverlustes.

Patienten mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen tolerieren einen normovolämischen Abfall der Hämoglobinkonzentration auf circa 5 g/dl (Hb 3,1 mmol/l; HK 15%) ohne klinische Hinweise auf eine kritische Verminderung der globalen Sauerstoffversorgung [36, 77]. Eine auf einzelne Organsysteme (z.B. Splanchnicusorgane) begrenzte kritische Verminderung der Sauerstoffversorgung ist bei Hämoglobinkonzentrationen unter 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) anhand globaler Indices der Sauerstoffversorgung nicht sicher zu erkennen und kann nicht ausgeschlossen werden [44]. Bei Absinken der Hämoglobinkonzentration unter 6 g/dl (Hb < 3,7 mmol/l) können jedoch auch bei jungen, gesunden Personen EKG-Veränderungen auftreten [35], kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen beeinträchtigt sein [76] sowie subjektiv Erschöpfung und Müdigkeit empfunden werden [65]; diese Veränderungen sind nach Anheben der Hämoglobinkonzentration auf Werte über 7 g/dl (4,3 mmol/l) oder bei vorübergehender Atmung von reinem Sauerstoff reversibel [75]. Die Gabe von Sauerstoff wird daher als Sofortmaßnahme bei akuter Anämie empfohlen [75].

Ein HK von circa 15% (Hämoglobinkonzentration 5,0-4,5 g/dl = 3,1-2,8 mmol/l) muss deshalb aufgrund von klinischen Beobachtungen und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren als kritischer Grenzwert der absoluten Indikation zur Substitution mit EK angenommen werden [10, 68, 77]. Es muss berücksichtigt werden, dass der HK-Wert bei Hypovolämie im Normbereich liegen kann obwohl das Erythrozytenvolumen vermindert ist und daher nicht als alleiniger Transfusionstrigger herangezogen werden kann [66].

Schwerkranke Patienten, die auf Intensivstationen überwacht und behandelt werden, können hinsichtlich Morbidität und Mortalität von restriktiven Transfusionsstrategien, die Hämoglobinkonzentrationen zwischen 7 und 9 g/dl als Zielwerte vorsehen, profitieren [20, 32].

Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, besonders solche mit bekannter koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder cerebrovaskulärer Erkrankung, liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Grenze der Transfusionsbedürftigkeit eindeutig festzulegen. Trotz des derzeitig limitierten Erkenntnisstandes kann geschlossen werden, dass hämodynamisch stabile kardiovaskuläre Risikopatienten ohne Anzeichen für das Vorliegen einer anämischen Hypoxie („physiologische Transfusionstrigger“) bei Hb-Konzentrationen zwischen 8 und 10 g/dl hinsichtlich Mortalität und Morbidität nicht von Erythrozytentransfusionen profitieren [9, 25, 49]. Hämoglobinkonzentrationen von 7-8 g/dl (4,3-5,0 mmol/l, Hkt 21-24%) werden von stabilen kardiovaskulären Risikopatienten ohne bleibende hypoxische Schädigungen toleriert. Ein Absinken der Hämoglobinkonzentration unter 7 g/dl (< 4,3 mmol/l, Hk < 21%) geht mit einer Zunahme der Morbidität und Mortalität einher [6, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 21, 55, 71, 72]. Der Einfluss der Anämie auf die Lebensqualität, die funktionelle Belastbarkeit sowie auf die Langzeitmortalität dieser Risikopatienten wurde in den Studien zur akuten Anämie nicht berücksichtigt. Kardiovaskuläre Risikopatienten mit chronischer Anämie, insbesondere solche mit schwerer Herzinsuffizienz, scheinen hinsichtlich Überleben, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität von höheren Hämoglobinkonzentrationen zu profitieren [16, 26, 62].

Tab. 1.5.1.2.2: 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) sowie des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren (Risikofaktoren) und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger)

| Zur Indikationsstellung einer Erythrozytentransfusion wird die individuelle Berücksichtigung der Kriterien Hb-Konzentration, Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten empfohlen: | | | |
|---|--|-------------|-----------|
| Hb-Bereich | Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren | Transfusion | Bewertung |
| ≤ 6 g/dl (≤ 3,7 mmol/l) | - | ja* | 1 C+ |
| > 6-8 g/dl (3,7-5,0) | Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren | nein | 1 C+ |

| | | | |
|---|---|--------|------|
| mmol/l) | Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz) | JA | 1 C+ |
| | Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> ¹ : z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose) | ja | 1 C+ |
| 8-10 g/dl (5,0-6,2 mmol/l) | Hinweise auf anämische Hypoxie (<i>Physiologische Transfusionstrigger</i> ² : z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose) | ja | 2 C |
| > 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l) | - | nein** | 1 A |
| Merke! Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O ₂ -Angebots. Bei Hypovolämie gibt der Hämatokrit den Erythrozytenmangel nicht korrekt wieder. Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen. | | | |

¹ siehe Tabelle 1.5.1.2.1

* Im Einzelfall können bei adäquater Kompensation und ohne Risikofaktoren niedrigere Hb-Werte ohne Transfusion toleriert werden.

** Im Einzelfall kann eine Transfusion auf Hb-Werte > 10 g/dl indiziert sein.

Bei massivem Blutverlust und nicht gestillter Blutung (z.B. polytraumatisierter Patient, gastrointestinale Blutung) kann es in der Akutphase sinnvoll sein, neben EK auch Plasmen, Gerinnungsprodukte und Thrombozyten nach festen Schemata zu geben [31, 64]. Aufgrund der günstigen Effekte höherer Hämatokritwerte auf die primäre Hämostase sind bei massiver, nicht gestillter Blutung (z.B. Massiv- und Notfalltransfusion) Hämoglobinkonzentrationen im Bereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l, Hk 30%) anzustreben [19].

1.5.1.3 Chronische Anämien

Bei *chronischer Anämie* (z.B. Niereninsuffizienz, Tumoranämie) 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 HZV, Myokardhypertrophie). Dennoch kann eine chronische Anämie den klinischen Verlauf einer Erkrankung verschlechtern (z.B. bei Herzinsuffizienz) [16, 26, 29, 33, 62]. Daher kann das Anheben des Hb die objektive Belastbarkeit und das subjektive Wohlbefinden betroffener Patienten mit chronischer Anämie verbessern sowie die Rate an stationären Behandlungen reduzieren [14, 16, 26, 59, 62].

Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ergibt sich aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand von Laborwerten (Hb, HK, Erythrozytenzahl) gestellt. 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 Hämoglobinkonzentrationen. Patienten mit chronischer Anämie müssen daher bei einem zusätzlichen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration nach denselben Grundsätzen behandelt werden wie Patienten ohne vorbestehende chronische Anämie.

Bei chronisch anämischen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ist auch bei niedrigen Hämoglobinkonzentrationen bis zu 8,0-7,0 g/dl (HK 24-21% = 5,0-4,3 mmol/l) eine Transfusion nicht indiziert, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten.

Patienten mit einer chronischen Anämie infolge primärer oder sekundärer Knochenmarkinsuffizienz sollten grundsätzlich so wenig wie möglich transfundiert werden, insbesondere wenn eine spätere Knochenmark-/Stammzelltransplantation infrage kommt (s. 1.5.2 und 1.5.5). Bei schweren chronischen Erkrankungen und bei Patienten mit malignen Erkrankungen und Chemotherapie vermindert die Gabe von Erythropoetin den Transfusionsbedarf [13, 53, 69]. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann Erythropoetin bei Patienten mit malignen Erkrankungen negative Wirkungen zeigen, daher sollte die Anwendung auf Patienten unter Chemotherapie beschränkt bleiben [1, 52, 57]. Die Häufigkeit der Gaben und Dosierung richten sich nach der Ursache und der Schwere der Anämie.

| | |
|--|-----|
| Bei Patienten mit chronischer Anämie (Hk < 24-21% bzw. Hämoglobinkonzentration < 8-7g/dl (< 5,0-4,3 mmol/l) sollten EK transfundiert werden. | 1 C |
|--|-----|

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 „Kreuzprobe“ infolge freier antierythrozytärer 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 Hämoglobinkonzentrationen kann die Gabe von EK unter entsprechender medikamentöser Therapie lebensrettend sein [60]. Begleitende Alloantikörper, deren Diagnostik häufig zeitaufwendig ist, müssen berücksichtigt werden.

1.5.2 Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate

1.5.2.1 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat
Die Übertragung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten mit Blutprodukten kann bei immunkompromittierten Patienten zu einer Graft-Versus-Host-Reaktion (GvHR) führen (s. Kapitel 11 Unerwünschte Wirkungen). 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 [46] (s. Kapitel 11.4).

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.

1.5.2.4 CMV und Parvo B19
Die Verfügbarkeit CMV-negativer EK (EK von Spendern, die keine Antikörper gegen CMV aufweisen) und Parvo B19 getesteter EK ist limitiert (zur Indikation s. Kapitel 11).

1.5.3 Auswahl und Dosierung 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 u.a.) nachgewiesen wurde, dürfen nur mit EK versorgt werden, deren Erythrozyten das korrespondierende Antigen nicht tragen, 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 Erythrozytenkonzentrate erhalten, die zu einer Immunisierung gegen wichtige Antigene des Rh-Systems (Rh-Formel) oder den Kell-Faktor führen können. Gegebenenfalls müssen weitere Blutgruppenmerkmale und Antikörper bestimmt werden.

Unmittelbar vor der Transfusion ist vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht der ABO-Identitätstest (Bedside-Test) beim Empfänger vorzunehmen und das Ergebnis schriftlich zu dokumentieren [7].

Erythrozytenkonzentrate werden ABO-gleich transfundiert. In Ausnahmefällen können auch ABO-ungleiche, sog. „majorkompatible“ Präparate transfundiert werden (s. Tabelle 1.5.3). Die Ausnahmen sind zu dokumentieren.

Tab. 1.5.3: Blutgruppenkompatible EK-Transfusion

| Patient/Blutgruppe | Kompatible EK |
|--------------------|-----------------|
| A | A oder 0 |
| B | B oder 0 |
| AB | AB, A, B oder 0 |
| 0 | 0 |

Wegen des Mangels an Rh negativem (D negativ) Blut lässt sich die Übertragung von Rh positiven (D positiv) Erythrozytenpräparaten an Rh negative (D negativ), nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist (z.B. bei Notfall- und Massivtransfusionen) und Rh negative (D negativ) Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können und wenn es sich um nicht gebärfähige Frauen oder um Männer handelt. Rh negative (D negativ) Erythrozyten können Rh positiven (D positiv) Empfängern übertragen werden, wenn keine Unverträglichkeit infolge von Rh-Antikörpern besteht.

Bei Rh(D) negativen Mädchen sowie Rh(D) negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von Rh positiven (D positiv) Erythrozytenkonzentraten (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 Rh positiven (D positiv) Präparaten auf Rh-negative (D negativ) Patienten hat der weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2-4 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 (siehe Abschnitt 4.2.5.8 in [7]).

Wird einer Rhesus(D) negativen Patientin im gebärfähigen Alter Rhesus(D) positives Blut transfundiert, kann nach Rücksprache mit einem transfusionsmedizinischen Institut gegebenenfalls eine Immunisierung gegen das D-Antigen nach einer Transfusion mit Rh(D) positiven Erythrozyten durch die Gabe von Anti-D Immunglobulin (kumulative Dosis bis zu 20 µg/ml EK in multiplen Einzeldosen i.v.) verhindert werden [45].

1.5.4 Art der Anwendung

Die Einleitung der Transfusion erfolgt nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten durch den zuständigen Arzt (vgl. [7]).

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 $4 \pm 2^\circ \text{C}$ aufzubewahren [7].

Die Transfusion erfolgt in der Regel über periphere Venen, möglichst über einen eigenen venösen Zugang. Hierfür ist ein Transfusionssystem mit Standardfilter zu verwenden [7].

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

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 [28]. Zur Bluterwärmung dürfen nur für diesen Zweck zugelassene Geräte eingesetzt werden.

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 [7].

1.5.5 Besonderheiten der EK-Transfusion im Kindesalter

1.5.5.1 Indikationen

Bei Früh-/Neugeborenen und Säuglingen sind Anzahl und Volumen diagnostischer Blutentnahmen so gering wie möglich zu halten, da der hierdurch verursachte Blutverlust die häufigste Ursache für eine EK-Transfusion in diesem Alter ist [41]. Bei Frühgeborenen lässt sich der Ausgangshämatokrit durch eine Verzögerung der Abnabelung und eine Positionierung des Kindes unterhalb der Plazenta sowie ein Ausstreichen der Nabelschnur erhöhen [37]. Zur Festlegung von Indikationen und/oder zur Ermittlung einer optimalen EK-Dosierung existieren nur wenige aktuelle Übersichten und Leitlinien [2, 4, 5, 15, 37, 38].

| | |
|---|-------------|
| Bei Früh- und Neugeborenen sollen zur Akuttherapie eines Volumenmangels durch Blutverlust EK gegeben werden | 1 C+ |
|---|-------------|

Ansonsten sind die Dauer und die Schwere der Anämie, die Vorgeschichte, das biologische und das Gestationsalter sowie der klinische Zustand bei der Indikation zur EK-Transfusion zu berücksichtigen [37, 38, 47, 58].

Tab. 1.5.5.1.1: Indikationen zur EK-Transfusion bei Früh-/Neugeborenen und Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat

| Bei Früh-/Neugeborenen und Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat sollen EK unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien transfundiert werden: | | 1 C+ | |
|--|---------------------------|--|--|
| Alter (Tage) | Mittlerer HK-Normwert (%) | Transfusionsindikation: HK-Grenze und/oder Indikationsliste | |
| 1 | 56 | < 40 | <ul style="list-style-type: none"> • Beatmung, O₂-Bedarf (FiO₂) > 0,4 oder • lebensbedrohliche Symptome durch Anämie und/oder Hypovolämie • geplante Operationen |
| < 15 | 50 | < 35 | |
| 15-28 | 45 | < 30 | |
| > 28 | 40 | < 25 | |
| | | | |

Bei Frühgeborenen kann eine in der ersten Woche nach der Geburt begonnene Erythropoetin-Gabe in Kombination mit oraler Eisensubstitution sowie Vitamin B12 und Folsäure [18, 19] zur Vermeidung von Transfusionen führen [8, 42].

Bei Kindern älter als 4 Monate und akutem Blutverlust kann bei normaler Herz-Kreislauf-Funktion ein Abfall des Hämatokrits bis auf 20% bzw. der Hämoglobinkonzentration bis auf 7-6 g/dl (4,3-3,7 mmol/l) durch Volumensubstitution kompensiert werden. Bei Kindern dieser Altersgruppe und instabilem Kreislauf liegt der Grenzwert der Transfusionsbedürftigkeit bei einem Hämatokrit von 30%. Bei chronischer Anämie können asymptomatische Kinder jenseits von 4 Monaten Hämoglobinwerte von 8-7 g/dl (5,0-4,3 mmol/l, Hk 24-21%) tolerieren und müssen nicht behandelt werden. Spezielle Empfehlungen ergeben sich aus Tabelle 1.5.5.1.2. Bei Kindern mit malignen Erkrankungen und Chemotherapie kann eine wöchentliche Gabe von Erythropoetin den Transfusionsbedarf deutlich reduzieren [56].

Tab. 1.5.5.1.2: Indikationen zur EK-Transfusion bei Kindern nach dem 4. Lebensmonat

| | |
|---|-------------|
| Eine Erythrozytentransfusion bei Kindern nach dem 4. Lebensmonat soll unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien erfolgen: | 1 C+ |
| <ul style="list-style-type: none"> • präoperative Anämie und Hk < 24% • Blutverlust ≥ 25% des Blutvolumens • symptomatische Anämie und Hk < 24% • Chemotherapie und/oder Radiotherapie und Hk < 24 % • schwere kardiale oder pulmonale Erkrankungen und Hk < 40% • symptomatische Sichelzellanämie oder andere hereditäre Anämien | |

In einer aktuellen, randomisierten Studie bei Kindern auf Intensivstationen konnte gezeigt werden, dass ein restriktives Transfusionsregime mit einem Hämoglobin-Grenzwert von 7,0 g/dl (4,3 mmol/l, Hkt 21%) gegenüber einem liberalen Vorgehen zu hochsignifikanten Einsparungen des Blutverbrauchs führt, ohne dass negative Einwirkungen auf den klinischen Verlauf zu verzeichnen waren. Dies gilt nicht für Frühgeborene und Kinder mit Hypoxämie, instabilen Kreislaufverhältnissen, akutem Blutverlust und zyanotischen Herzvitien [32].

1.5.5.2 Dosierung

Das übliche Transfusionsvolumen bei Kindern, speziell Früh- und Neugeborenen, liegt bei 5 bis 15 ml/kg KG [58]. Höhere Dosierungen sind beim hypovolämischen Schock, Austauschtransfusionen und Operationen mit kardiopulmonalem Bypass erforderlich. Die Gabe von 3 ml EK/kg KG erhöht die Hämoglobinkonzentration um ca. 1 g/dl (0,6 mmol/l). Das Transfusionsvolumen lässt sich wie folgt errechnen:

| |
|--|
| $\text{Transfusionsvolumen (ml EK)} = \frac{[(\text{Ziel-HK}) - \text{aktueller HK}]}{\text{HK-EK (55-65)}} \times \text{Blutvolumen}$ |
| Blutvolumen bei Neugeborenen: ~ 90 ml/kg KG |
| Blutvolumen bei älteren Kindern: ~ 80 ml/kg KG |

1.5.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Hinweis:

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

1.6 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

1.7 Dokumentation

Für Erythrozytenkonzentrate besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

Einzelheiten zur Dokumentation und zum Qualitätsmanagement siehe BÄK-Richtlinien zur Hämotherapie.

1.8 Literatur

- [1] Ahlqvist-Rastad J, Albertsson M, Bergh J, et al., Erythropoietin therapy and cancer related anaemia: updated Swedish recommendations. *Med Oncol* 2007; 24:267-72.
- [2] 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; 115:1685-91.
- [3] Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, Mulherin MA, Zhu H, Buck RD, Califf RM, McMahon TJ. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(43):17063-8
- [4] Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:1087-107, xi.
- [5] Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, Luban NL, Strauss RG. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child* 1991; 145:787-96.
- [6] Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39:1070-7.
- [7] Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, in der jeweils gültigen Fassung.
- [8] Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity—where do we stand? *J Perinat Med* 2005; 33:277-86.
- [9] Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348:1055-1060.
- [10] Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16:187-99.
- [11] Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42:812-818.
- [12] Carson JL, Terrin ML, Magaziner J, et al. Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair (FOCUS). *Transfusion* 2006; 46:2192-206.
- [13] Corwin HL. The role of erythropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev* 2006; 20:27-33.

- [14] 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.
- [15] Desmet L, Lacroix J. Transfusion in pediatrics. *Crit Care Clin* 2004; 20:299-311.
- [16] 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; 107:223-5.
- [17] Grover M, Talwalkar S, Casbard A, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang* 2006; 90:105-12.
- [18] Haiden N, Schwindt J, Cardona F, et al. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B12 on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 118:2004-13.
- [19] Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci* 2004; 31:55-66.
- [20] Hebert 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; 340:409-17.
- [21] Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:227-34.
- [22] Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002042.
- [23] Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003; 31:S687-97.
- [24] Hogman CF, Meryman HT. Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfus Med Rev* 1999; 13:275-96.
- [25] Hogue CW Jr., Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998; 38:924-31.
- [26] 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; 39:1780-6.
- [27] Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion* 1999; 39:277-81.
- [28] Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion* 1991; 31:558-71.
- [29] Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121:270-4.
- [30] Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:1229-39.
- [31] Kretschmer V, Haas C, Weippert-Kretschmer M. Prophylaxe und Therapie von Hämostasestörungen bei Massivtransfusion [Prevention and therapy of hemostatic disorders in massive transfusion]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 2001; 118:627-31.
- [32] Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609-19.
- [33] 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; 43:1717-22.
- [34] Leal-Noval SR, Jara-Lopez I, Garcia-Garmendia JL, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003; 98:815-22.
- [35] Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:1004-10.
- [36] 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; 92:407-13.
- [37] Luban NL. Neonatal red blood cell transfusions. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:533-6.
- [38] Luban NL. Neonatal red blood cell transfusions. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2:184-8.

- [39] Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative Bluttransfusion. *Anaesthesist* 2005; 54:67-80; quiz 81-2.
- [40] Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; 34:S102-8.
- [41] Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nohr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:125-32.
- [42] Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr* 2002; 141:8-15.
- [43] Marik PE, Sibbald WJ. Effect of Stored-Blood Transfusion on Oxygen Delivery in Patients With Sepsis. *JAMA* 1993; 269 No 23:3024-3029.
- [44] Mathru M, Solanki DR, Woodson LC, et al. Splanchnic oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology* 2006; 105:37-44.
- [45] Mollison PL, Engelfriet CA, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Oxford: Blackwell, 1997.
- [46] Moroff G, Luban NL. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev* 1997; 11:15-26.
- [47] Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F101-7.
- [48] Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004; 20:255-68.
- [49] Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21:860-866.
- [50] Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002; 137:711-6; discussion 716-7.
- [51] Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 18.08.2000 über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion. *Bundesanzeiger* 2000; 174.
- [52] Phillips TM, Kim K, Vlashi E, McBride WH, Pajonk F. Effects of recombinant erythropoietin on breast cancer-initiating cells. *Neoplasia* 2007; 9:1122-9.
- [53] Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 Suppl 2:S1-3.
- [54] Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997; 44:1256-61.
- [55] Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1555-62.
- [56] Razzouk BI, Hord JD, Hockenberry M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:3583-9.
- [57] Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008; 111:25-41.
- [58] Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42:1398-413.
- [59] Rossi EC. Red cell transfusion therapy in chronic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8:1045-52.
- [60] Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 1992; 340:1515-7.
- [61] Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, Curran RD, Votapka TV, Caprini JA. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion* 2001; 41:591-5.
- [62] 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; 37:1775-80.
- [63] Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin* 2004; 20:269-79.
- [64] Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135:634-41.

- [65] Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000; 40:45-60.
- [66] 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; 46:365-71.
- [67] Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999; 39:701-10.
- [68] Van Woerkens ECSM, Trouwborst A, Van Lanschot JJB. Profound hemodilution: What is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human. *Anesth.Analg.* 1992; 75:818-821.
- [69] Vansteenkiste JF. Every 3 weeks dosing with darbepoetin alfa: A new paradigm in anaemia management. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 Suppl 2:S11-5.
- [70] Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 2004; 32:364-71.
- [71] Walsh TS, McClelland DB. When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease? *Br J Anaesth* 2003; 90:719-22.
- [72] Walsh TS, McClelland DB, Lee RJ, et al. Prevalence of ischaemic heart disease at admission to intensive care and its influence on red cell transfusion thresholds: multicentre Scottish Study. *Br J Anaesth* 2005; 94:445-52.
- [73] Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006; 97:278-91.
- [74] 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; 104:911-20.
- [75] 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; 96:871-7.
- [76] Weiskopf RB, Kramer JH, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92:1646-52.
- [77] Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217-21.
- [78] Welte M, Habler O. Die Indikation zur perioperativen Transfusion von Erythrozyten. *AnästH Intensivmed* 2005; 3:73-83.
- [79] Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121:278-30.
- [80] Zallen G, Offner PJ, Moore EE, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178:570-2.

* vgl. Abschnitt 0.4

2 Thrombozytenkonzentrate

2.1 Herstellung

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Es stehen zwei Präparate zur Verfügung. Das Pool-TK enthält in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten (von 4-6 Spendern) 240 bis 360 x 10⁹ Thrombozyten in 200 bis 350 ml Plasma oder einer Plasmaersatz-Lösung. Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat enthält in der Regel 200 bis 400 x 10⁹ Thrombozyten in etwa 200 bis 300 ml Plasma eines Einzelspenders.

Qualität: Im TK ist eine geringe Menge von Erythrozyten (< 3 x 10⁹) vorhanden. Der Gehalt an Restleukozyten liegt unterhalb von 1 x 10⁶ pro TK [56].

2.2 Wirksame Bestandteile

Thrombozytenkonzentrate enthalten mengenmäßig angereicherte, funktionell intakte Blutplättchen 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 Antikoagulanz, 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 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 [48].

2.4 Lagerung und Haltbarkeit

Thrombozytenkonzentrate werden in speziellen gasdurchlässigen, sterilen Kunststoffbeuteln bei +22 ± 2° C aufbewahrt. Werden bei der Herstellung geschlossene Abnahmesysteme verwendet, können TK bei gleichförmiger Bewegung bis zu 5 Tage 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 sind zu vermeiden, da dies die Thrombozyten schädigen kann [61]. Eröffnete Beutelsysteme dürfen nicht gelagert werden [56].

2.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung

Für die Fragestellung der Thrombozytentransfusion liegen bisher nur einzelne prospektive Studien vor. Die hier angegebenen Evidenzgrade und Empfehlungen basieren auf einer Medline Recherche zu diesem Thema seit 1990 bzw. auf einem aktuellen Review der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sowie Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung [16].

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. Für Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen existieren hierzu Daten aus kontrollierten klinischen Studien [65]. Für alle anderen Patientengruppen basiert die Empfehlung auf Kasuistiken und Expertenempfehlungen.

2.5.1 Thrombozytentransfusion bei hämatologisch-onkologischen Patienten

Unter klinischen Gesichtspunkten können die Patienten in 4 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 < 5000/ μ l und wöchentliche Kontrolle,

Thrombozytenzahlen < 10.000/ μ l nach kürzlich zurückliegender Blutung oder Fieber über 38° C bzw. Transfusion bei mehr als 10.000/ μ l bei Blutungsereignissen Grad 3 nach WHO oder vor kleineren chirurgischen Eingriffen [57].

Der Nutzen der Gabe von Thrombozyten bei höheren Thrombozytenwerten als 5000/ 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 < 5000/ 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.

Zur prophylaktischen Transfusion von Thrombozyten bei Patienten mit Immunthrombozytopenien fehlen prospektive Studien. Die Thrombozytentransfusion wird nur bei Patienten mit einer Immunthrombozytopenie 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) [15] kann nicht verzichtet werden.

Bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom, TTP 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 Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz (Gruppe B) empfohlen bei: | |
| Immunthrombozytopenien nur im Fall von bedrohlichen Blutungen | 2 C |
| bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom und bei Patienten mit TTP und bedrohlicher Blutung nur nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Optionen | 2 C |
| bei Patienten mit Sepsis und Verbrauchskoagulopathie nur 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 Thrombozyten/ μ l für prophylaktische Plättchentransfusionen empfohlen, wenn keine blutungsrelevanten Begleitumstände vorliegen. Dies wurde vorwiegend bei Patienten mit akuter Leukämie untersucht [68, 75, 81].

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

Bei Patienten mit Knochenmarkstransplantation liegen nur wenige Studien zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion vor. Blutungen sind bei diesen Patienten häufig auf zusätzliche Komplikationen zurückzuführen (z.B. Mukositis). Bei stabilen Patienten wird ein Transfusionstrigger von 10.000 Thrombozyten/ μ l akzeptiert [17, 20, 38, 49, 55, 71, 76].

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 Plättchenzahlen notwendig (> 50.000/ μ l).

| | |
|---|------------|
| Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung (Gruppe C) empfohlen bei: | |
| Erwachsenen mit akuter Leukämie, prophylaktisch erst ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10.000/\mu$ l oder bei manifesten Blutungen | 1 A |
| Kindern mit akuter Leukämie, bei denen kein erhöhtes Verletzungsrisiko vorliegt, prophylaktisch erst ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10.000/\mu$ l oder bei manifesten Blutungen | 1 C |
| Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation ohne Komplikationen, wie schwere Graft-versus-Host-Reaktion oder Mukositis, Cystitis erst ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10.000/\mu$ l oder bei manifesten Blutungen | 1 C |
| Patienten mit soliden Malignomen ohne zusätzliches Blutungsrisiko erst bei einem Thrombozytenwert $\leq 10.000/\mu$ l oder bei manifesten Blutungen | 1 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 (Tabelle 2.5.1.4).

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

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen • Komplikationen (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 Plättchenkonzentraten 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: | |
| Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (Tabelle 2.5.1.4) bei einem Thrombozytenwert von $< 20.000/\mu\text{l}$ | 2 C |
| bei 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 (Tabelle 2.5.1.4. und Tabelle 2.5.2.1). Nach allgemeiner klinischer Erfahrung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ und normaler Thrombozytenfunktion [59]. Die Erhebung einer gezielten Blutungsanamnese ist unentbehrlich.

Bei einer Thrombozytopathie bestimmt der Schweregrad der Thrombozytopathie den Transfusionstrigger. Ein typisches Beispiel für eine isolierte Thrombozytopathie stellen Patienten dar, die mit Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren oder nach Stent-Implantation mit einer Kombination aus ASS und Clopidogrel behandelt werden. Kann bei diesen Patienten ein Abklingen der thrombozytenfunktionshemmenden Medikamentenwirkung nicht abgewartet werden, muss das individuelle Risiko einer Stent-Thrombose gegen das Risiko einer Blutung abgewogen werden. Das therapeutische Vorgehen bei diesen Patienten sollte interdisziplinär (chirurgisch, kardiologisch, 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. Gegebenenfalls kann eine notfallmäßige Normalisierung der Thrombozytenfunktion bzw. der Hämostase durch Thrombozytentransfusion erreicht werden [21, 26, 41, 60, 74]. Es liegen auch Berichte über die Effektivität von Desmopressin und Antifibrinolytika vor [4, 22, 72].

| | |
|---|------------|
| Die Thrombozytentransfusion wird bei Patienten ohne zusätzliche Blutungsrisiken vor invasiven Eingriffen ab einer Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$ empfohlen | 1 C |
|---|------------|

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

| |
|---|
| <p>1. Hemmung der Thrombozytenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Fibrinogenrezeptor-Antagonisten, bestimmte nicht-steroidale Antirheumatika) • Antibiotika (z.B. Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporine, Amphotericin B) • künstliche Kolloide (Dextrane, hochmolekulare Hydroxyethylstärke) |
|---|

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Heparine und Heparinoide • Thrombolytika (vor allem Streptokinase) • trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Valproinsäure, Serotonin-Aufnahme-Hemmer • Lipidsenker (Clofibrat u.a.) |
| 2. Verbesserung der Hämostasefunktion <ul style="list-style-type: none"> • Antifibrinolytika (z.B. Tranexamsäure, Aminomethylbenzoesäure) • Desmopressinacetat |

2.5.2.2 Lumbalpunktion

Eine Lumbalpunktion ist mit einem geringen Blutungsrisiko verbunden [13]. 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 [59]. Bei einer dringlichen oder notfallmäßigen Diagnostik gilt ein Thrombozytenwert von $20.000/\mu\text{l}$ als ausreichend, sofern keine Blutungszeichen bestehen [59].

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 (Clopidogrel und ASS) wird eine prophylaktische Thrombozytengabe empfohlen. Bei der Mono-Therapie mit ASS 100 mg ist die Lumbalpunktion auch ohne Thrombozytentransfusion möglich, das Blutungsrisiko ist gering.

| | |
|--|------------|
| Die Thrombozytentransfusion wird bei Lumbalpunktion empfohlen: | |
| vor elektiver Lumbalpunktion bei Thrombozytenzahlen von $50.000/\mu\text{l}$. Bei dringlicher Indikation sollte die Lumbalpunktion bei Thrombozytenwerten $> 20.000/\mu\text{l}$ jedoch nicht verzögert werden | 1 C |
| prophylaktisch bei Patienten, die mit kombinierten Thrombozytenfunktionshemmern (Clopidogrel und ASS) behandelt sind, bereits bei Thrombozytenwerten $< 100.000/\mu\text{l}$ | 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 nur bei Thrombozytenwerten $< 10.000/\mu\text{l}$ indiziert [8].

Kann eine transkutane Leberbiopsie bei blutungsgefährdeten Patienten nicht vermieden werden, wird ein Thrombozytenwert von $> 50.000/\mu\text{l}$ empfohlen [8].

| | |
|---|------------|
| 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.

| | |
|--|------------|
| Eine Thrombozytentransfusion könnte vor Gelenkpunktion bei einer Thrombozytenzahl von $< 20.000/\mu\text{l}$ 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 [51, 79].

Bei den meisten zahnärztlichen Eingriffen mit Blutungsrisiko ist die lokale Gabe von Tranexamsäure (2 Ampullen auf 1 Glas Wasser, damit alle 30 Minuten Mundspülungen durchführen) mit oder ohne Wundbehandlung mit einem Fibrinkleber ausreichend. Bei Thrombozytenfunktionsstörungen und von-Willebrandscher Erkrankung ist die Gabe von Desmopressin angezeigt [23, 44, 63].

| | |
|--|------------|
| Eine 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 [59]. Eine Thrombozytensubstitution ist nur erforderlich, wenn eine Biopsieentnahme geplant ist bei Thrombozytenwerten von < 20.000/ μ l. Die Thrombozytengabe sollte dann unmittelbar vor der Untersuchung erfolgen. Besteht eine kombinierte Gerinnungsstörung, ist neben der Thrombozytengabe eine Behandlung der plasmatischen Gerinnungsstörung erforderlich. Bei Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern sollten diese abgesetzt und bei zwingender Indikation die antithrombotische Behandlung mit Heparin fortgesetzt werden. Eine Thrombozytengabe ist erst bei dem Auftreten von Blutungen angezeigt.

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

2.5.2.7 Bronchoskopie einschließlich transbronchialer Biopsie

Die Bronchoskopie kann auch bei thrombozytopenischen Patienten ohne Thrombozytensubstitution durchgeführt werden [77]. Eine Indikation zur Thrombozytengabe besteht vor einer Bronchoskopie bei Werten < 20.000/ μ l und vor einer transbronchialen Biopsie bei Thrombozytenzahlen < 50.000/ μ l [52, 62].

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 Thrombozytengrenzwert < 20.000/ μ l | 1 C |
| transbronchiale Biopsie und Thrombozytenwert < 50.000/ μ l | 1 C |

2.5.2.8 Angiographie einschließlich Koronarangiographie

Zur Vermeidung von Blutungen im Bereich der Punktionsstellen wird vor Durchführung einer Angiographie eine Thrombozytenzahl von mindestens 20.000/ μ l gefordert. Bei einer geringeren Thrombozytenzahl wird eine Thrombozytengabe empfohlen, sofern die Angiographie zur Lokalisation einer Blutungsquelle oder zur elektiven Gefäßdiagnostik durchgeführt wird. Ist die Indikation zur Angiographie 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 [58].

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

2.5.2.9 Beckenkammbiopsie

Eine Beckenkammbiopsie zur zytologischen Diagnostik erfordert keine prophylaktische Thrombozytentransfusion, wenn nicht besondere anatomische Blutungsrisiken vorliegen [3, 62].

| | |
|---|-----|
| Wir empfehlen nicht, vor einer Beckenkammbiopsie prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren. | 1 C |
|---|-----|

2.5.2.10 Zentraler Venenkatheter

Zentralkatheter können auch ohne Thrombozytensubstitution bei Patienten ohne Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen von mehr als 10.000/ μ l angelegt werden. Bei klinischer Blutungsneigung und Thrombozytenzahlen unter \leq 20.000/ μ l ist eine prophylaktische Thrombozytentransfusion angezeigt [11, 54, 69].

| | |
|--|-----|
| Eine 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/ μ l ist nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung zu rechnen und eine präoperative Thrombozytengabe ist nicht erforderlich [9, 59].

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/ μ l durchgeführt werden. Wenn bereits präoperativ eine Blutungsneigung und/oder eine Thrombozytenzahl von $<$ 20.000/ μ l vorliegt, ist die präoperative Thrombozytengabe indiziert.

Bei größeren operativen Eingriffen wird eine präoperative Thrombozytengabe zum Teil bei Unterschreiten eines Grenzwertes von 50.000/ μ l empfohlen. Bei Werten zwischen 50.000 und 100.000/ μ l sollten die Thrombozytenzahlen intra- und postoperativ jedoch engmaschig kontrolliert werden.

Bei Eingriffen mit einem besonders hohen Blutungsrisiko (z.B. neurochirurgische Eingriffe) wird ein präoperativer Wert über 70.000 bis 100.000/ μ 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/ μ l. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses ist die Thrombozytengabe indiziert, sofern die Thrombozytenzahl unter 20.000/ μ l liegt. Bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen kann eine Substitution bereits bei Werten $<$ 50.000/ μ l erforderlich sein. Bei Patienten mit mikrovaskulären Blutungen werden postoperativ Thrombozytengaben bis zum Erreichen der Blutstillung empfohlen. Es werden dann Thrombozytenzahlen von 50.000/ μ l bis 100.000/ μ l angestrebt.

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 [5, 24, 73]. 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 [26, 41]. Gegebenenfalls wird eine prophylaktische Thrombozytentransfusion empfohlen [41]. Abgeleitet von den Erfahrungen der Blutungsprophylaxe bei Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie oder angeborener Thrombozytopathie sollte die Gabe von 4 bis 5×10^{11} Thrombozyten (2 Thrombozytenkonzentrate) ausreichend sein, um eine adäquate Hämostase zu erreichen. In diesen Fällen wird eine engmaschige Kontrolle der Thrombozytenzahl empfohlen.

Bei erworbenen Plättchenfunktionsstörungen (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 (Tabelle 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 [58]. Eine präoperative Thrombozytengabe wird bei diesen Patienten für Eingriffe mit einem besonders hohen Blutungsrisiko empfohlen (z.B. neurochirurgische Eingriffe und Operationen am hinteren Augenabschnitt).

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

2.5.3 Leberinsuffizienz

Das akute Leberversagen geht meist mit der schnellen Entwicklung einer schweren Thrombozytopenie einher. Eine Thrombozytengabe wird bei $< 20.000/\mu\text{l}$ 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/ μl 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 $< 20.000/\mu\text{l}$ oder beim Auftreten von ausgeprägten petechialen Blutungen | 1 C |
| bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz beim Auftreten von Blutungskomplikationen oder prophylaktisch zur Vorbereitung von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen bei Thrombozytenwerten $< 20.000/\mu\text{l}$ | 2 B |

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 $100.000/\mu\text{l}$ empfohlen [67]. Bei transfusionspflichtigen Blutungen mit einem Transfusionsbedarf von ≥ 1 EK pro Tag (WHO Grad 3) [43], wird unabhängig von der Genese der Blutung ein Thrombozytenzielwert von $100.000/\mu\text{l}$ angestrebt.

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

| | |
|---|-----|
| Die Thrombozytentransfusion wird bei akuten Blutungen empfohlen: | |
| bei massiven und bedrohlichen Blutungen zur Prophylaxe einer Verlustkoagulopathie bei < 100.000 Thrombozyten/ μl | 2 C |
| bei transfusionspflichtigen Blutungen bei < 100.000 Thrombozyten/ μl | 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 2.8.3) sind bei der Bewertung der prophylaktischen Thrombozytengabe sinnvoll zur Therapiekontrolle.

2.7 Auswahl des Thrombozytenkonzentrates

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

2.7.1 Apherese-TK und Pool-TK

Der Therapieeffekt ist für beide Präparate gleich [1, 31, 70]. Bei immunisierten Patienten müssen die entsprechenden HLA-Antigene und humane Plättchen-Antigene (HPA) berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 2.8).

Neuere Untersuchungen, die allerdings mit Thrombozytenkonzentraten aus leukozytendepletiertem, plättchenreichem Plasma (die in Deutschland nicht mehr verwendet werden) durchgeführt wurden, zeigen, dass die Recovery- und Überlebenszeit der Thrombozyten von Apheresepräparaten besser sein könnten [2] und das Vorkommen von Refraktärität seltener ist [64]. Bei der Transfusion von Poolpräparaten erhält der Patient Blut von mehr Spendern als bei der Transfusion von Apheresekonzentraten. Das CCI (Corrected Count Increment = CCI) reduziert sich bei beiden Präparaten über den Lagerungszeitraum von fünf Tagen um etwa 20-30% [31].

Vor Stammzell-/Knochenmarktransplantation 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 Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation die Gabe von Thrombozytenkonzentraten des Transplantatspenders oder von Blutsverwandten des Spenders unbedingt zu vermeiden | 1 C |

2.7.2 AB0-Blutgruppen und Rh(D)-Kompatibilität

Außer den plättchenspezifischen Antigenen (HPA) und den HLA-Merkmalen der Klasse 1 tragen Blutplättchen AB0-Blutgruppen-Merkmale [32, 33]. Es ist ungeklärt, ob AB0-ungleiche Thrombozytentransfusionen eine klinisch relevante Immunmodulation verursachen [6, 7, 18, 19]. In einzelnen Fällen können akute hämolytische Transfusionsreaktionen durch die Isoagglutinine (anti-A und anti-B) im Plasma des Spenders auftreten [82]. Möglicherweise werden AB0-inkompatible Blutplättchen schneller als AB0-identische abgebaut [12, 30]. Deshalb sollte die Blutgruppe bei der Auswahl der Thrombozytenkonzentrate wenn möglich berücksichtigt werden.

Ferner enthalten Thrombozytenkonzentrate geringe Erythrozytenmengen. Daher sollte bei der Auswahl von TKs auch der Rhesus-Faktor D berücksichtigt werden, vor allem bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter. Ist die Transfusion von Rhesus-positiven TKs bei gebärfähigen Frauen nicht vermeidbar, ist eine Prophylaxe mit 150-300 µg Anti-D-Immunglobulinen als i.v. oder Subkutanapplikation indiziert [82].

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

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. zwei frische AB0-gleiche TKs) 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 [25, 47]. Der Nachweis erfolgt mit komplementunabhängigen Testsystemen, z.B. Enzymimmuntests mit immobilisierten HLA-Antigenen oder Thrombozyten [28, 36, 42]. 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 15-30% mit zusätzlichen HPA-Antikörpern assoziiert [18, 66]. 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 Thrombozytenkonzentraten ein höheres Thrombozyteninkrement als bei positivem Crossmatch [14, 50, 53].

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

2.8.3 Auswahl kompatibler Thrombozytenkonzentrate bei immunisierten Patienten

Bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Alloantikörpern sollten nach Überprüfung in einem Crossmatchverfahren HLA-ausgewählte, verträgliche Thrombozyten transfundiert werden [14, 40, 53]. Bei breit immunisierten Patienten (Reaktivität mit über 80-90% 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 [37].

Der Transfusionserfolg sollte anhand des Thrombozyteninkrements überprüft werden, damit frühzeitig eine weitere Immunisierung erkannt wird. Hierzu werden Thrombozytenzahl vor, 1 Stunde und annähernd 20 Stunden nach Transfusion bestimmt. Eine „normalisierte“ Maßzahl stellt das korrigierte Inkrement (*corrected count increment: CCI*) dar [10].

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

Bei Refraktärzuständen sind nach 1h gemessene korrigierte Inkremente < 7500, nach 20h bestimmte Werte < 4500.

| | |
|---|-----|
| Für das Management des refraktären Patienten wird empfohlen: | |
| bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Antikörpern HLA-kompatible, durch Apherese gewonnene Thrombozyten zu transfundieren | 1 B |
| bei zusätzlich nachgewiesenen HPA-Antikörpern HLA- und HPA-kompatible Apherese-Thrombozyten zu transfundieren | 2 C |
| bei 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 TKs (erfahrungsgemäß 5-10 Thrombozytenkonzentrate) eine kurzfristige Blutstillung bewirken.

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

Die intravenöse Gabe von hoch dosiertem IgG (ivIgG) zusammen mit Thrombozytentransfusionen ist dabei nicht wirksamer als die Gabe von Thrombozyten alleine [27, 39].

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

2.9 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 [33]. Am häufigsten sind Antikörper gegen die humanen Plättchenantigene (HPA)-1a und -5b beteiligt. Antikörper gegen andere HPAs sind selten involviert [35]. Eine FNAIT kommt in der kaukasoiden Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1:1000 vor. Unbehandelte Neugeborene haben ein hohes Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden (bis zu 25%) [45, 46, 78]. Bei einem Teil der Kinder treten die intrakraniellen Blutungen bereits pränatal auf [34, 80]. Das Blutungsrisiko ist wahrscheinlich schon bei Thrombozytenwerten unter 50.000/ μl gegeben. Die Gaben von IgG mit und ohne Prednisolon scheinen das Vorkommen schwerer Thrombozytopenien bzw. intrakranieller Blutungen zu reduzieren (s. Kapitel 9.5.2.3). Die intrauterine Thrombozytentransfusion ist mit Risiken verbunden und sollte wenn möglich vermieden werden. Nach der Entbindung sind Thrombozytentransfusionen die Therapie der Wahl. In einer Serie von 27 Neugeborenen mit FNAIT führte in 24 Fällen die Gabe von unausgewählten Thrombozytenkonzentraten zu einem ausreichenden Anstieg der Thrombozytenwerte [29]. In der Vergangenheit wurde die Transfusion mütterlicher Thrombozyten oft der Gabe unausgewählter Präparate vorgezogen [45]. Mütterliche Thrombozyten sind aus organisatorischen Gründen jedoch häufig nur mit erheblicher zeitlicher Verzögerung zu erhalten. Außerdem sollte das mütterliche Plasma entfernt und durch Spenderplasma ersetzt werden. In den letzten Jahren sind Möglichkeiten zur

Genotypisierung von Thrombozytenantigenen in Deutschland in zahlreichen Blutspendediensten verfügbar [32]. Damit kann ein HPA-1a-negatives Thrombozytenkonzentrat meist kurzfristig verfügbar gemacht werden. Bei bekannter NAIT sollten vor geplanter Entbindung HPA-kompatible Thrombozytenkonzentrate bereitgestellt werden.

| Bei fetaler und neonataler Alloimmunthrombozytopenie wird empfohlen: | |
|---|-------------|
| eine Thrombozytentransfusion prophylaktisch mit kompatiblen HPA-1a-, -5b-negativen Thrombozyten bei Verdacht auf FNAIT und Blutungsgefahr (Thrombozyten < 30.000/µl, Frühgeborene Thrombozyten < 50.000/µl), wenn diese Präparate sofort verfügbar sind | 2 C+ |
| bei Thrombozytenwerten < 30.000/µl oder Blutung zunächst eine Transfusion mit unausgewählten Thrombozyten, wenn HPA-1a-, -5b- negative Thrombozyten nicht ohne Zeitverzögerung verfügbar sind | 1 C |
| prophylaktisch HPA-kompatible Thrombozyten zur Entbindung bereitstellen und bei Blutungsgefahr (Thrombozyten < 30.000/µl bei reifen Neugeborenen, < 50.000/µl bei Frühgeborenen) Thrombozyten transfundieren | 1 C |
| Wir raten davon ab, blutungsgefährdete Neugeborene mit NAIT ausschließlich mit ivIgG zu behandeln (zur präpartalen Behandlung der FNAIT s. 9.5.2.3). | 2 C |

2.10 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

2.11 Dokumentation

Für Thrombozytenkonzentrate besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

Einzelheiten zur Dokumentation und zum Qualitätsmanagement s. BÄK-Richtlinien zur Hämotherapie.

2.12 Literatur

- [1] Anderson NA, Gray S, Copplestone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, Johnson SAN, Phillips M, van Waeg G, Oakhill A, Abeyasekera S, Pamphilon DH. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med*; 6, 33-39 (1996)
- [2] Arnold Donald M, Heddle Nancy M, Kulczycky M, Carruthers J, Sigouin C, Blajchman Morris A. In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers. *Transfusion*; 46, 257-264 (2006)
- [3] BCSH. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*; 122, 10-23 (2003)
- [4] Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, Schweer H, Kretschmer V. Desmopressin effect on acetylsalicylic acid impaired platelet function. *Semin Thromb Hemost*; 21, 32-39 (1995)
- [5] Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty patients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm⁻³. *Anesth Analg*; 85, 385-388 (1997)
- [6] Benjamin RJ, Antin JH. ABO incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion*; 39, 1273-4 (1999)
- [7] Benjamin RJ, MCGurk S, Ralston MS, et al. ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion*; 39, 179-87 (1999)
- [8] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*; 344, 495-500 (2001)
- [9] Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion*; 38, 796-797 (1998)

- [10] Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev*; 14, 180-196 (2000)
- [11] Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central Venous Catheter Placement in Patients with Disorders of Hemostasis. *Chest*; 110, 185-188 (1996)
- [12] Duquesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA, et al. ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood*; 54, 595-9 (1979)
- [13] Edelson RN, Chernik NL, Posner JB. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol*; 31, 134-137 (1974)
- [14] Gelb AB, Leavitt AD. Crossmatch-compatible platelets improve corrected count increments in patients who are refractory to randomly selected platelets. *Transfusion*; 37, 624-630 (1997)
- [15] 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*; 359, 23-29 (2002)
- [16] Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H. Empfehlungen zur Trombozytentransfusion der Trombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother*; 33, 528-543 (2006)
- [17] Heal JM, Blumberg N: Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Rev. Sep*; 18(3), 149-65 Review (2004)
- [18] Heal JM, Masel D, Rowe JM, et al. Circulating immune complexes involving the ABO system after platelet transfusion. *Br J Haematol*; 85, 566-572 (1993)
- [19] Heal JM, Rowe JM, Blumberg N. ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol*; 66, 309-14 (1993)
- [20] Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol*; Mar 15(3), 1143-9 (1997)
- [21] Herbstreit F, Peters J. Spinal anesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests. *Anaesthesia*; 60, 85-87 (2005)
- [22] Herbert JM, Bernat A, Maffrand JP. Aprotinin reduces clopidogrel-induced prolongation of the bleeding time in the rat. *Thromb Res*; 71, 433-441 (1993)
- [23] Herrin RA, Boyd JF. Desmopressin acetate prophylaxis in a patient with hemophilia A: report of case. *J Am Dent Assoc*; 117, 593-594 (1988)
- [24] Hew-Wing P, Rolbin SH, Hew E, Amato D. Epidural anaesthesia and thrombocytopenia. *Anesthesia*; 44, 775-777 (1989)
- [25] Howard JE, Perkins HA. The natural history of alloimmunization to platelets. *Transfusion*; 18, 496-503 (1978)
- [26] Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*; 98, 560-574 (2007)
- [27] 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*; 75, 313-316 (1990)
- [28] Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion*; 41, 766-770 (2001)
- [29] Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, Alber H, Berns M, Wiebe B, Quenzel EM, Hoch J, Greinacher A. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*; 107, 3761-3763 (2006)
- [30] Klumpp TR, Herman JH, Innis S, et al. Factors associated with response to platelet transfusions following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* (1996)
- [31] Klüter H, Döriges I, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H. In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol*; 73, 85-89 (1996)
- [32] Kroll H, Carl B, Santoso S, Bux J, Bein G. Workshop report on the genotyping of blood cell alloantigens. *Transfusion Medicine*; 11, 211-219 (2001)
- [33] Kroll H, Kiefel V, Santoso S. Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sanguinis*; 74 (suppl 2), 345-354 (1998)
- [34] Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, Hoch J, Hanfland P, Hansmann M, Mueller-Eckhardt C. Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent

- intracranial haemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine*; 4, 293-296 (1994)
- [35] 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*; 45, 353-358 (2005)
- [36] Kurz M, Knobl P, Kalhs P, Greinix HT, Hocker 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*; 41, 771-4 (2001)
- [37] Langenscheidt F, Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C. Platelet transfusion refractoriness associated with two rare platelet-specific alloantibodies (anti-Bak(a) and anti-Pl(A2)) and multiple HLA-antibodies. *Transfusion*; 28, 597-600 (1988)
- [38] Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, Manka A, Lazarus HM. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma*; Mar 41(1-2), 67-76 (2001)
- [39] Lee EJ, Norris D, Schiffer CA. Intravenous immune globulin for patients alloimmunized to random donor platelet transfusion. *Transfusion*; 27, 245-247 (1987)
- [40] McFarland J, Anderson AJ, Slichter SJ. Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. *Br J Haematol*; 73, 380-386 (1989)
- [41] Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vicenzi MN, Münch A. Koronare Stents, duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik. *Anaesthesist*; 56, 401-410 (2007)
- [42] Millard FE, Tani P, McMillan R. A specific assay for anti-HLA antibodies: application to platelet donor selection. *Blood*, 70(5), 1495-9 (1987)
- [43] Miller AB, Hoogstraten B, Stachet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*; 47, 207-214 (1981)
- [44] Morimoto Y, Yoshioka A, Sugimoto M, Imai Y, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease. *Oral Dis*; 11, 243-248 (2005)
- [45] Mueller-Eckhardt C, Förster C, Kayser W, Mueller-Eckhardt G, Frisch H, Grips M, Kachel W, Kobel H-F, von Kries R, MutzI, Schönwetter M. Alloimmunthrombozytopenie der Neugeborenen durch thrombozytenspezifische Antikörper (Anti-Pl^{Al}). *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 107, 216-219 (1982)
- [46] Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*; I, 363-366 (1989)
- [47] Murphy MF, Waters AH. Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol*; 60, 409-414 (1985)
- [48] Murphy MF. State of the art in platelet transfusion therapy. *Transfus Sci*; 17, 575-585 (1996)
- [49] Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, Sancho JM, Oriol A, Pujol M, Milla F, Feliu E. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Haematologica*; 83(11), 998-1000 (1998)
- [50] 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*; 79, 527-531 (1992)
- [51] Overholser CD, Peterson DE, Bergman SA, Williams LT. Dental Extractions in Patients with Acute Nonlymphocytic Leukemia. *J Oral Maxillofac Surg*; 40, 296-298 (1982)
- [52] Papin TA, Lynch JP, Weg JG. Transbronchial Biopsy in the Thrombocytopenic Patient. *Chest*; 4, 549-552 (1985)
- [53] Petz LD, Garratty G, Calhoun L et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion*; 40, 1446-1456 (2000)
- [54] Ray CE, Shenoy SS. Patients with Thrombocytopenia: Outcome of Radiologic Placemnt of Central Venous Access Devices. *Radiology*; 204, 97-99 (1997)
- [55] Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* Dec 25; 337(26), 1870-5 (1997)

- [56] Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, in der jeweils gültigen Fassung.
- [57] Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*; 93, 3124-3126 (1999)
- [58] 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 Anesth*; 49 (Suppl.), S26-35 (2002)
- [59] 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*; 52 (1), 30-37 (2005)
- [60] Samama CM, Baillaud C. Locoregional neuraxial anesthesia as used in vascular surgery. *Can J Anaesth* 48, 72-77 (2001)
- [61] Sandgren P, et al. Storage of buffy-coat-derived platelets in additive Solutions at 4 degrees C and 22 degrees C: flow cytometry analysis of platelet glycoprotein expression. *Vox Sang*; 93, 27-36 (2007)
- [62] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebutta P, Troner MB, Wagnon AH. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*; 19, 1519-1538 (2001)
- [63] Shankar S, Lee R. DDAVP and Tranexamic Acid for Dental Extractions in a Mild Haemophilic. *Br Dent J*; 156, 450-452 (1984)
- [64] Slichter SJ et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*; 10, 4106-4114 (2005)
- [65] Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medicine Reviews*; 18, 153-167 (2004)
- [66] Schnaidt M, Northoff H, Wernet D. Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic disorders. *Transfus Med*; 6, 111-114 (1996)
- [67] Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guide. *Br J Anaesth*; 85, 487-491 (2000)
- [68] Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebutta P, Brunskill S, Murphy MF. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*; Oct 18(4), CD004269. Review (2004)
- [69] Stellato TA, Gauderer WL, Lazarus HM, Herzig RH. Percutaneous Silastic Catheter Insertion in Patients with Thrombocytopenia. *Cancer*; 56, 2691-2693 (1985)
- [70] Strindberg J, Berlin G. Transfusion of platelet concentrates - clinical evaluation of two preparations. *Eur J Haematol*; 57, 307-311 (1996)
- [71] Timmouth A, Tannock IF, Crump M, Tomlinson G, Brandwein J, Minden M, Sutton D. Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion*; Dec 44(12), 1711-9 (2004)
- [72] Van der Linden J, Lindvall G, Sartippy U. Aprotinin Decreases Postoperative Bleeding and Number of Transfusions in Patients on Clopidogrel Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Circulation*; 112, I 276-I 280 (2005)
- [73] Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia. *Anesth Analg*; 79, 1165-1177 (1994)
- [74] Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzales JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*; 5, 82-90 (2007)
- [75] Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM. New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases. *Oncologist*; 6(5), 446-50. Review (2001)
- [76] Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a

- 10 x 10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*; May 15, 91(10), 3601-6 (1998)
- [77] Weis SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest*; 104, 1025-1028 (1993)
- [78] Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, Hughes D, Jobson S, Ouwehand WH. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (Pl^{A1}, Zw^a) as determined by antenatal screening. *Blood*; 92, 2280-2287 (1998)
- [79] Williford SK, Salisbury PL III, Peacock JE, Cruz JM, Powell BL, Lyerly ES, Capizzi RL. The Safety of Dental Extractions in Patients with Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol*; 7, 798-802 (1989)
- [80] Zalneraitis EL, Young RSK, Krishnamoorthy KS. Intracranial hemorrhage in utero as a complication of isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr*; 95, 611-614 (1979)
- [81] Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, Pollock BH, Garzarella L, Kao KJ, Lottenberg R, Wingard JR. 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*; 8(10), 569-76 (2002)
- [82] Lonzano M, Cid J. The clinical implications of platelet transfusion associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev*; 17, 57-68 (2003)

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 Granulozytengehalts werden die Blutspender medikamentös mit Kortikosteroiden und/oder gentechnisch hergestellten Wachstumsfaktoren für Granulozyten (G-CSF) vorbehandelt. Die Vorbehandlung mit G-CSF erhöht den Granulozytenenertrag signifikant [5, 7] und verlängert deren Überlebenszeit [15]. Während der Apherese werden dem entnommenen Blut zur besseren Separation der Granulozyten von den Erythrozyten Sedimentationsbeschleuniger, i.d.R. 6% hochmolekulare Hydroxyethylstärke, zugesetzt [6]. Die Verwendung von Hydroxyethylstärke beschränkt jedoch wegen der Juckreizgefahr die Zahl der bei einem Spender zulässigen Granulozytapheresen auf vier pro Jahr [6, 10]. Für die Spendervorbehandlung mit G-CSF sind die Vorgaben gemäß § 9 TFG zu beachten. Die Vorbehandlung von Spendern mit G-CSF sollte nur im Rahmen von gemeldeten Mobilisierungsprogrammen erfolgen, um im Falle des Auftretens von Spätnebenwirkungen alle vorbehandelten Spender rasch einer klärenden Nachuntersuchung zuführen zu können.

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

3.1.1 Qualitätskriterien

GK müssen in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Körperoberfläche des Empfängers eine ausreichende Zahl funktionstüchtiger neutrophiler Granulozyten enthalten (s. 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 [14]. 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 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 [21]. Unmittelbar nach Übertragung sammelt sich ein Teil der Granulozyten vorübergehend zunächst in der Lungenstrombahn an, sodass die transfundierten Granulozyten erst mit 1-2-stündiger Verspätung im peripheren Blut in vollem Umfang auftreten, wobei die Wiederfindungsrate dort bei 30-50% liegt [16]. 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 granulozytenverbrauchenden Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit liegt physiologischerweise bei 5-9 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt. Granulozyten, die durch die Vorbehandlung der Spender mit G-CSF gewonnen wurden, besitzen eine längere Halbwertszeit [8]. 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 [1].

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 [13, 23].

3.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung

3.5.1 Indikationen

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

Eine 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 [26]. Eine andere Metaanalyse von acht randomisierten kontrollierten Studien, welche 310 Patienten mit Granulozytopenie und therapeutischer GK-Gabe einschloss, 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 [24]. Umfasste die Auswertung nur die vier Studien, in denen mehr als 1×10^{10} 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.

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

Gleiches gilt für die GK-Gabe bei septischen Neugeborenen mit Granulozytopenie. In drei vergleichbaren Studien mit insgesamt 44 Patienten zeigte die Metaanalyse keine signifikante Mortalitätsreduktion zugunsten der GK-Transfusion im Vergleich zu Placebo oder keiner GK-Gabe [17].

Von Anwendern wird deshalb basierend auf ihrer persönlichen Erfahrung zunehmend die Ansicht vertreten, dass für den Erfolg der Granulozytentransfusion neben der Gabe einer adäquaten Zellmenge auch der Transfusionszeitpunkt, d.h. die frühzeitige Gabe von GK und nicht als ultima ratio im Verlauf einer lebensbedrohlichen Infektion, eine wichtige Rolle spielt [12].

Für die prophylaktische Transfusion von Granulozyten wurde in einer randomisierten Studie eine signifikante Reduktion der Fiebertage und des Antibiotikaverbrauchs beschrieben [2]. Eine Metaanalyse von randomisierten Studien zur Wirksamkeit der prophylaktischen GK-Transfusion in den Jahren 1970–1995 zeigte, dass die Transfusion adäquater Mengen in der serologischen Verträglichkeitsprobe unauffälliger Granulozyten zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion führen kann [27].

| | |
|---|------------|
| Progrediente Infektionen bei Patienten mit schwerer Neutropenie von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten/ μl trotz bestmöglicher antibiotischer und antimykotischer Therapie für mehr als 48 Stunden können eine Indikation zur Transfusion von Granulozyten darstellen, sofern diese Infektionen aufgrund der Erregerspezies und der zu erwartenden Neutropeniedauer lebensbedrohlich für den Patienten werden können. Gleiches gilt für Patienten mit Granulozytopenie $< 500/\mu\text{l}$ und einem hohen Risiko für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Bakterien- oder Pilzinfektion. | 2 B |
|---|------------|

Angesichts der hohen Spenderbelastung (medikamentöse Vorbehandlung, Hydroxyethylstärke-Infusion, zeitaufwändige Apherese) und dem Fehlen neuerer, randomisierter Anwendungsstudien sollten GK nach Möglichkeit vorrangig 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 [29]. | 2 C |
|---|-----|

3.5.3 Dosierung

Tierexperimentelle Untersuchungen legen eine minimale Zahl von $1,5-2 \times 10^8$ Granulozyten/kg Körpergewicht nahe, die mindestens mit einem Granulozytenkonzentrat zur antiinfektiösen Therapie übertragen werden sollen [4]. Metaanalysen von klinischen Studien zeigten dann einen signifikant günstigen therapeutischen Effekt, wenn Erwachsenen $> 1 \times 10^{10}$ Granulozyten und septischen Neugeborenen $> 0,5 \times 10^9$ Granulozyten/ kg Körpergewicht übertragen wurden [26].

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 zweimaliger täglicher Gabe bei akuten schwerwiegenden Infektionen bis zu zweimaliger wöchentlicher Gabe bei prophylaktischen Transfusionen nach Stammzelltransplantation [2, 19].

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

Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei granulozytenverbrauchenden Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit im Blut liegt physiologischerweise bei ca. 7 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt.

Bei ungenügendem Transfuserfolg (Inkrement $< 500 \times 10^6/l$), insbesondere bei prophylaktischen Transfusionen, sollte eine Alloimmunisierung des Empfängers gegen HLA- und granulozytenspezifische Antigene ausgeschlossen werden.

3.5.4 Art der Anwendung

Aufgrund der vorhandenen hohen Zahl an kontaminierenden Erythrozyten sollten Granulozytenpräparate AB0- und Rh(D)-kompatibel transfundiert werden. Eine Kreuzprobe ist erforderlich. Zur Vermeidung von pulmonalen Transfusionsreaktionen und einer verminderten Transfusereffizienz ist eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe durchzuführen [3, 22]. Ältere Publikationen postulierten einen Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Gabe von Amphotericin B und Granulozytentransfusionen sowie dem Auftreten pulmonaler Transfusionsreaktionen, weshalb es sich eingebürgert hat, einen zeitlichen Abstand von 4–6 Stunden zwischen Amphotericin B- und Granulozytengabe einzuhalten, auch wenn dieser Zusammenhang später infrage gestellt wurde [9].

Da eine tödlich verlaufende Graft-versus-Host-Reaktion in Zusammenhang mit der Transfusion von Granulozyten beschrieben wurde [11], sind GK vor Transfusion mit 30 Gy zu bestrahlen.

Bei Rh(D) negativen Frauen im gebärfähigen Alter sollte, wenn die Gabe von Rh(D)-positiven Granulozytenpräparaten unvermeidlich ist, eine Prophylaxe mit Anti-D Immunglobulin durchgeführt werden ($10 \mu\text{g}$ Anti-D/ml Erythrozytensediment i.v.), um eine Immunisierung der Patienten zu vermeiden.

Auch CMV-Übertragungen wurden im Zusammenhang mit Granulozytentransfusionen beschrieben [28], weshalb bei therapeutischer Anwendung empfohlen wird, CMV-negativen Patienten GK von CMV-negativ getesteten Spendern zu verabreichen [18].

Die Granulozytentransfusion erfolgt über ein normales Transfusionsgerät mit Standardfilter (entsprechend MPG normiert, Porengröße $170 \mu\text{m}-230 \mu\text{m}$).

Da sich Granulozyten nach Transfusion zunächst in der Lungenstrombahn ansammeln, sodass die transfundierten Granulozyten erst mit 1–2-stündiger Verzögerung im peripheren Blut auftreten (Wiederfindungsrate bei 30–50%) [16], wird eine langsame Transfusion (z.B. 1×10^{10} /Stunde) empfohlen [10], auch wenn über komplikationslose GK-Gaben innerhalb von 35–60 min berichtet wurde [19].

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, Antibiotika-Therapie und andere Ursachen. Mit einem *immunologischen* Refraktärzustand muss besonders bei polytransfunden Patienten und multiparen Frauen gerechnet werden. Ursächlich kann eine Alloimmunisierung gegen HLA-Klasse-I-Antigene oder andere granulozytäre Antigene sein. Die Häufigkeit der Alloimmunisierung gegen leukozytäre Antigene schwankt nach wiederholter GK-Gabe zwischen 20–30% bei iatrogenen Granulozytopenien und bis zu 80% bei Patienten mit aplastischer Anämie und septischer Granulomatose [6, 20, 25]. 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 [6]. Fieber, Schüttelfrost und Hautreaktionen werden noch am häufigsten beobachtet. Die früher im Zusammenhang mit einer Granulozytentransfusion häufig berichtete Auslösung einer schwerwiegenden, insbesondere pulmonalen Transfusionsreaktion ist heute bei unauffälliger Leukozyten-Verträglichkeitsprobe ein extrem seltenes Ereignis geworden. Weitere prinzipiell mögliche unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit einer Bluttransfusion sind in Kap. 11 aufgeführt.

3.7 Dokumentation

s. Kap. 1

3.8 Literatur

- [1] 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 Transplantation* 19, 809–812 (1997)
- [2] Adkins D, Goodnough LT, Moellering J, Brown R, Khoury H, Vij R, DiPersio J. Reduction in Antibiotic utilization and in febrile days by transfusion of G-CSF mobilized prophylactic granulocyte components: a randomized study. *Blood* 94, Suppl.1, 590a (1999)
- [3] Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S, Brown R, Moellering J, Khoury H, Vij R, DiPersio J. 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* 85, 3605–3612 (2000)
- [4] Appelbaum FR, Bowles CA, Makuch RW et al. Granulocyte transfusion therapy of experimental pseudomonas septicemia: Study of cell dose and collection technique. *Blood* 52, 323–331 (1978)
- [5] Bensinger WI, Price TH, Dale DC, Appelbaum FR, Clift R, Lilleby K, Williams B, Storb R, Thomas ED, Buckner CD. The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 81, 1883–1888 (1993)
- [6] Bux J, Cassens U, Dielschneider T, Duchscherer M, Edel E, Eichler H, Haas C, Moog R, Peschke H, Peters C, Ryzenkov I, Schlenke P, Ullrich H, Wiesneth M. Tolerance of Granulocyte donors towards G-CSF stimulation and of patients towards granulocyte transfusions: Results of a multicenter study. *Vox Sang* 85, 322–325 (2003)
- [7] Caspar CB, Seger RA, Burger J, Gmür J. Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 81, 2866–2871 (1993)
- [8] Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Montavoni A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 80, 2012–2020 (1992)
- [9] Dutcher JP, Kendall J, Norris D, Schiffer C, Aisner J, Wiernik PH. Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse reactions. *Am J Hematol* 31, 102–108 (1989)
- [10] Empfehlungen zur präparativen Leuko- und Thrombozytensubstitution der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Infusionsther Transfusionsmed* 25, 376–382 (1998)
- [11] Ford JM, Cullen MH, Lucey JJ, Tobias JS, Lister TA. Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. *Lancet* 7996, 1167–1169 (1976)
- [12] Hübel K, Carter RA, Liles WC, Dale DC, Price TH, Bowdwn RA, Rowley SD, Chauncey TR, Bensinger WI, Boeckh H. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion* 42, 1414–1421 (2002)

- [13] 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* 45, 1876–1889 (2005).
- [14] Jendiroba DB, Freireich EJ. Granulocyte transfusions: from neutrophil replacement to immunoreconstitution. *Blood Rev* 14, 219–227 (2000)
- [15] Leavy PJ, Thurman G, Ambruso DR. Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 40, 414–419 (2001)
- [16] McCullough J, Clay M, Press C, Kline W. Granulocyte survival and localization in vivo. In: *Granulocyte Serology*. ASCP Press, Chicago, 113–124 (1988)
- [17] Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003956 (2003)
- [18] Nichols WG, Price T, Boeckh M. Donor serostatus and CMV infection and disease among recipients of prophylactic granulocyte transfusions. *Blood* 101, 5091–5092 (2003)
- [19] Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, Pötschger U, Witt V, Mann G, Höcker P, Worel N, Stary J, Klingbiel T, Gadner H. Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone – stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* 106, 689–696 (1999)
- [20] Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, Dale DC. 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* 95, 3302–3309 (2000)
- [21] 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* 163, 579–583 (1991)
- [22] Sachs UJH, Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) after the transfusion of cross-match positive granulocytes. *Transfusion* 43, 1683–1686 (2003)
- [23] Schmitt A, Reinhardt P, Schmitt M, Nowak-Harnau S, Maccari B, Schulz A, Kubanek B, Wiesneth M. Functional state of steroid- versus G-CSF-mobilized granulocytes: considerations about the storage of granulocyte concentrates for neutropenic patients. *Infus Ther Transfus Med* 29, 57–64 (2002)
- [24] Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, Brunskill S, Lucas G, Navarette C, Marks DI. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD005339 (2005)
- [25] Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, Malech HL, Gallin JI, Leitman SF. Alloimmunization after granulocyte transfusion. *Transfusion* 36, 1009–1015 (1996)
- [26] Vamvakas EC, Pineda AA. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apheresis* 11, 1–9 (1996)
- [27] Vamvakas EC, Pineda AA. Determinants of the efficacy of prophylactic granulocyte transfusions. A meta-analysis. *J Clin Apheresis* 12, 74–81 (1997)
- [28] Winston DJ, Ho WG, Howell CL, Müller MJ, Mickey R, Martin WJ, Lin CH, Gale RP. Cytomegalovirus infections associated with leucocyte transfusions. *Ann Intern Med* 93, 671–675 (1980)
- [29] Yomtovian R, Abramson J, Quie PG, Jager RM, McCullough J. Granulocyte transfusion therapy in chronic granulomatous disease. Report of a patient and review of the literature. *Transfusion* 21, 739–743 (1981)

4 Plasma zur therapeutischen Anwendung

Vier zugelassene Präparate stehen in Deutschland zur Verfügung, das gefrorene Frischplasma (GFP), das Solvent-Detergent (SD)-behandelte Plasma (SDP), das Methylenblau-Licht-behandelte Plasma (MLP) sowie das lyophilisierte Humanplasma (LHP).

4.1 Herstellung und Präparate

GFP wird aus Einzelspenden von Vollblut nach Zentrifugation und Abtrennen der Zellen oder mittels Apherese (Plasmapherese oder Multikomponentenspende) gewonnen, ggf. leukozytenfiltriert und möglichst unverzüglich auf eine Temperatur unter -30°C gebracht, damit die Aktivitäten der Faktoren V und VIII optimal erhalten bleiben [29]. Zur Minimierung des Risikos der Übertragung von HIV, HBV und HCV ist für GFP eine Quarantänelagerung und eine anschließende Zweituntersuchung des Spenders auf die Marker dieser Viren vorgeschrieben, bevor es für die Therapie freigegeben werden kann.

LHP ist wie GFP ein Einzelspenderplasma, welches nach der Quarantänelagerung und Zellfiltration lyophilisiert und erst kurz vor Gebrauch in Lösung gebracht wird.

SDP wird durch Zusammenführen (Poolen) von 500–1600 Einzelspenderplasmen hergestellt. Die Behandlung mit dem Lösungsmittel (Solvens) TNBP und dem Detergens Triton-X 100 eliminiert lipidumhüllte Viren in SDP 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. Wie bei allen gepoolten Plasmapräparaten besteht ein zwar sehr geringes, aber höheres Restrisiko der Übertragung der Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJK) als bei Einzelspender-Präparaten. SDP ist durch die Ultrafiltration völlig zellfrei [28, 31].

MLP sind leukoreduzierte Einzelspenderplasmen, die mit Methylenblau versetzt und mit Rotlicht einer Wellenlänge von 590 nm bestrahlt werden. Nach Ende der Bestrahlung wird Methylenblau mithilfe eines Spezialfilters weitgehend entfernt, das Plasma tiefgefroren. Das Methylenblau-Licht-Verfahren inaktiviert 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 [56].

4.2 Qualitätskriterien

GFP-Einheiten enthalten alle arzneilich wirksamen Bestandteile, die Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase, in einer durchschnittlichen Aktivität von 100 IE/dl bzw. 100%, bei starken Schwankungen entsprechend der interindividuellen Variabilität. Die Plasmaspiegel variieren bei den Akutphasenproteinen Fibrinogen und FVIII besonders stark. Mittels Plasmapherese hergestelltes GFP enthält gegenüber GFP aus Vollblut deutlich höhere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI [64]. GFP enthält je nach Herstellungsmethode geringe Mengen an Leukozyten und Thrombozyten [9].

Herstellungsbedingt enthält SDP um circa 10% niedrigere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren als GFP. Die Aktivitäten von FVIII, Plasmin-Inhibitor (Synonym: Alpha-2-Antiplasmin) und Protein S liegen noch niedriger. Klinische Studien, die alle Indikationen für Plasma außer dem Plasmaaustausch bei Neugeborenen berücksichtigten, zeigten keine Unterschiede in der Verträglichkeit und der Beeinflussung von Gerinnungsfaktorspiegeln zwischen GFP und SDP [30]. Allerdings waren die Fallzahlen zu klein und die statistische Power zu gering, um kleinere Unterschiede in der Wirksamkeit erfassen zu können. SDP enthält wie GFP normale Aktivitäten der zur

Behandlung der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wichtigen von Willebrand-Faktor Cleaving-Protease (vWF:CP, Synonym: ADAMTS13; ADAMTS = a disintegrin and metalloproteinase) [71]. Das Pooling bewirkt die Nivellierung interindividueller Schwankungen von Plasmaspiegeln und eine Verdünnung ggf. vorliegender Antikörper.

MLP ist wie GFP ein Einzelspender-Präparat, in dem die Plasmaproteinspiegel den natürlichen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Die durch Methylenblau und Licht ausgelöste Fotooxidation hat eine Minderung des gerinnbaren Fibrinogens und der FVIII-Aktivität um 20-35% zur Folge [70]. Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V, IX und XI können ebenfalls um mehr als 10% abfallen. Bislang liegen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von MLP keine in größeren kontrollierten Studien erhobenen Daten vor [70].

In Präparaten der Blutgruppe 0 und A(2) liegen die Spiegel des Gerinnungsfaktors VIII und des von Willebrand-Faktors (vWF) im Durchschnitt um circa 25% niedriger als in Plasma-Einheiten der Blutgruppen A(1), B oder AB.

Die beschriebenen Plasmaprodukte enthalten keine aktivierten Gerinnungsfaktoren und können daher auch bei aktivierter Hämostase, z.B. bei disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), eingesetzt werden.

Für LHP liegen bislang keinerlei publizierte Daten vor.

4.3 Lagerung, Haltbarkeit und Transport

Die Lagerung von Plasmapräparaten muss mit Ausnahme vom LHP (Lagertemperatur bei + 4° C bis + 25° C) in geeigneten Tiefkühleinrichtungen bzw. Kühleinrichtungen mit laufender Messung und Registrierung der Temperatur sowie Alarmeinrichtung erfolgen. Auf keinen Fall dürfen die Präparate während des Transports teilweise oder vollständig auftauen, sie müssen daher in validierten Systemen tiefgefroren transportiert werden. Die Plasma-Einheiten müssen in gefrorenem Zustand mit großer Vorsicht behandelt werden, um Beschädigungen der Plastik-Behältnisse zu vermeiden. Aufgetaute, resp. mit Wasser rekonstituierte Plasmapräparate müssen innerhalb von 6 Stunden angewendet werden.

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

4.4.1 Allgemeine Grundsätze

Prinzipiell ist eine Therapie mit Plasma indiziert, wenn

- die Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren bei komplexen Koagulopathien wegen manifester Blutungen oder drohender schwerer Blutungen vor invasiven Eingriffen angehoben werden müssen und/oder
- Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V und XI oder der vWF:CP (Synonym: ADAMTS13) angehoben werden müssen, für deren Substitution noch keine zugelassenen Konzentrate zur Verfügung stehen.

Die Behandlung anderer angeborener Koagulopathien erfolgt grundsätzlich mit Gerinnungsfaktorkonzentraten, z.B. Hämophilie A mit FVIII-Konzentraten. Die notfallmäßige Aufhebung des Effektes oraler Antikoagulanzen oder eines schweren Vitamin-K-Mangels sollte mit den hierbei rascher und besser wirksamen Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) erfolgen. PPSB-Konzentrate können Plasma zur Behandlung komplexer Koagulopathien jedoch nicht ersetzen, da sie folgende Gerinnungsfaktoren nicht enthalten: Fibrinogen, FV, FVIII, vWF, FXI und FXIII.

Voraussetzungen für eine effiziente Therapie mit Plasma sind

- die laboranalytische Sicherung der vermuteten Koagulopathie mittels Thromboplastinzeit (TPZ; Quickwert) und ggf. 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 des Transfusionseffekts nach Plasmatransfusion

- und
- die Festlegung geeigneter Transfusionsintervalle.

Die Behandlung einer Koagulopathie mit Plasma ist aus folgenden Gründen wenig effizient:

- Einige Gerinnungsfaktoren haben eine kurze biologische Halbwertszeit (FV: 12-15 h; FVII: 3-6 h). Der Substitutionseffekt hält nicht lange an, sodass kurze Transfusionsintervalle von 4-12 h erforderlich sind, um hämostatisch wirksame Plasmaspiegel zu erreichen und aufrechtzuerhalten.
- Patienten mit erworbenen Koagulopathien haben häufig eine Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren durch Verbrauch und/oder Verlust oder eine Verdünnung, mit der Folge einer zeitlich verkürzten und verminderten Wirksamkeit von Plasma gegenüber Patienten im Steady State.
- 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.

4.4.2 Art der Anwendung

Die Transfusion erfolgt intravenös, möglichst peripher venös, unter Verwendung eines MPG normierten Transfusionsgeräts mit Standardfilter (in der Regel Porengröße 170- 230 µm), um Gerinnsel zurückzuhalten. Mehrere Einheiten Plasma können über ein Transfusionsbesteck innerhalb von 6 h nach dem Auftauen der tiefgefrorenen sowie Auflösen der lyophilisierten Präparate transfundiert werden. Gebrauchsfertigem Plasma darf vom Anwender kein Medikament bzw. keine Infusionslösung beigelegt werden. Bei der Wahl der Infusionsgeschwindigkeit und der Dosis muss die Gefahr der Hypervolämie, der Unterkühlung und der Citratintoxikation berücksichtigt werden. Die Erwärmung des 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.

Gefrorenes Frischplasma (GFP), lyophilisiertes Humanplasma (LHP) und blutgruppene-deklariertes SDP werden AB0-gleich transfundiert. Eine serologische Verträglichkeitsprobe entfällt. Als universell verträglich gekennzeichnete Plasmapräparate können AB0-blutgruppenunabhängig angewendet werden. In Ausnahmefällen kann AB0-deklariertes GFP, LHP bzw. SDP 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 Plasma in Abhängigkeit von der AB0-Blutgruppe des Empfängers

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

Der transfundierende Arzt muss bei dringlichen Transfusionen den Zeitbedarf für das Auftauen von tiefgefrorenen Plasmen (circa 30 min) 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 0,5-1,0 IE/dl bzw. um 0,5-1,0% bei Umsatzsteigerung (Fibrinogenspiegel: um 0,02-0,03 g/l bzw. 2-3 mg/dl)

Beispiel: Patient mit Quickwert von 40%; Zielwert: 60% (Differenz: 20%); Körpergewicht: 75 kg; Dosis Plasma = 75 kg x 20 ml Plasma/kg = 1500 ml, entsprechend 6 Einheiten GFP zu 250 ml oder 8 Einheiten SDP zu 200 ml (Dosis aufgerundet). Bei Verwendung von SDP wird wegen des niedrigeren Gehalts an Gerinnungsfaktoren gegenüber GFP eine um circa 10% höhere Dosis empfohlen.

Selbst hohe Plasmadosen bewirken lediglich einen moderaten Anstieg der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren beim Empfänger [37]. Eine wirksame Therapie mit Plasma setzt daher eine ausreichend hohe Dosis voraus, die schnell appliziert werden muss: mindestens 15 ml/kg Körpergewicht, Infusionsgeschwindigkeit 30- 50 ml/min. Jede Einzeldosis bei Erwachsenen unter 600 ml (2 bis 3 Einheiten) ist unzureichend. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, schweren Lebererkrankungen oder kardiopulmonaler Insuffizienz ist die Plasmadosis wegen der Gefahr der Hypervolämie limitiert.

Die akute TTP kann nur mittels Plasmaaustausch wirksam behandelt werden. Hierbei wird mittels apparativer Plasmapherese ein Großteil des Patientenplasmas entfernt und durch GFP oder SDP ersetzt. Der einfache oder 1,5-fache Plasmaaustausch erfordert Plasmadosen von 40 bzw. 60 ml/kg Körpergewicht. Auch bei Patienten mit schwerem FV- und FXI-Mangel kann vor großen Operationen ein Plasmaaustausch notwendig sein, um die FV- bzw. FXI-Spiegel auf hämostatisch wirksame Plasmaspiegel anheben zu können [3, 51].

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: 12-15 h; FXI: 60-80 h). Die Ursache der TTP ist häufig ein Mangel an vWF:CP (ADAMTS13) oder ein Inhibitor gegen diese Protease, deren Halbwertszeit 2-4 Tage beträgt [22]. Trotzdem sind bei der sehr seltenen kongenitalen TTP prophylaktische Plasmatransfusionen in zwei- bis vierwöchigen 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 [18].

4.4.4 Indikationen

Soweit für bestimmte Krankheitsbilder überhaupt Studien über die Behandlung mit Plasmapräparaten vorliegen, so gibt es ohnehin nur für das GFP und SDP einige wenige randomisierte, klinisch relevante Untersuchungen [67].

4.4.4.1 Verlust- und Verdünnungs-koagulopathie bei schwerem akutem Blutverlust
Kohortenstudien an Patienten, die wegen akuten Blutverlusts massiv mit Volumenersatzmitteln und plasmaarmen Erythrozytenkonzentraten transfundiert wurden, zeigten bei einem Volumenverlust, der das 1-Fache des zirkulierenden Blutvolumens überschritt, einen als kritisch angesehenen Abfall des Fibrinogenspiegels unter 1 g/l oder des Quickwertes unter 50% [17, 32, 39, 49, 50]. Unterhalb dieser Grenzwerte sind mikrovaskuläre Blutungen zu erwarten. Kontrollierte Studien zur Ermittlung wirksamer Plasmadosen fehlen jedoch.

Bei Patienten mit Hypothermie können falsch niedrige Quickwerte, APTT-Zeiten und Fibrinogenspiegel gemessen werden, da die Analytik bei 37° C erfolgt [63]. Erhalten die Patienten Hydroxyethylstärke-Präparate oder Dextrane und wird der Fibrinogenspiegel mit der sogenannten „derived Fibrinogen“-Methode bestimmt, sollte ein Interventionspiegel von 1,5 g/l statt 1,0 g/l gewählt werden [33].

Aufgrund einer Reihe von Faktoren sollte die Indikation zur Plasma-Transfusion bei massivem, anhaltendem Blutverlust frühzeitig gestellt werden:

- Der Blutverlust ist in der klinischen Routine schwer zu quantifizieren.

- Bei raschem Blutverlust sind Normovolämie und ein Hämoglobinspiegel von mindestens 60 g/l schwer aufrechtzuerhalten.
- Verbrauch von Gerinnungsfaktoren an großen Wundflächen und/oder durch DIC sowie Hypothermie und Azidose können die durch kristalloide und kolloidale Volumenersatzmittel hervorgerufene Verlust- und Verdünnungskoagulopathie verstärken [15, 27].
- Quickwert, APTT, Spiegel des gerinnbaren Fibrinogens (und Thrombozytenzahl) sind nicht immer zeitgerecht verfügbar.

Es bestehen folgende Indikationen für die Transfusion von Plasma bei akutem Blutverlust:

- anhaltender Blutverlust über 100 ml/min oder anhaltender Substitutionsbedarf von mehr als 2 Erythrozytenkonzentraten pro 15 min, nach Transfusion von mindestens 4-6 Erythrozytenkonzentraten (EK);
- anhaltender Blutverlust, insbesondere durch manifeste mikrovaskuläre Blutungen, nach Transfusion von 4-10 EK, wenn Quickwert, APTT und ggf. Fibrinogen nicht zeitgerecht verfügbar sind;
- Quickwert < 50% oder APTT > 45 s und/oder Fibrinogen < 1 g/l (Clauss-Methode); hierbei sind Unterschiede in der Sensitivität verschiedener Reagenzien gegenüber Mangelzuständen an Gerinnungsfaktoren und Störeinflüsse zu berücksichtigen, z.B. durch Heparin oder Volumenersatzmittel, insbesondere bei der APTT; auch die Referenzbereiche sind bei verschiedenen APTT-Reagenzien sehr unterschiedlich;
- Die schnelle Plasma-Transfusion von 15-20 ml/kg Körpergewicht mit einer Geschwindigkeit von 30-50 ml/min ist der schematischen Gabe von einer Einheit Plasma auf 1-3 Einheiten EK vorzuziehen [34].
- Ziel der Behandlung ist das Sistieren von mikrovaskulären Blutungen bzw. die Verhütung mikrovaskulärer Blutungen durch Anhebung des Quickwertes auf mindestens 50%, des Fibrinogenspiegels auf mindestens 1 g/l und durch Verkürzung der APTT auf Werte < 45 s.

In der Herzchirurgie ist die prophylaktische postoperative Gabe von Plasma zur Minderung des postoperativen Blutverlusts nicht indiziert [11].

| | |
|---|------------|
| Plasma sollte in einer Dosierung von 15-20 ml/kg Körpergewicht rasch transfundiert werden bei Patienten mit schwerem akutem Blutverlust und manifesten oder drohenden mikrovaskulären Blutungen, die durch eine Koagulopathie mit Quickwerten < 50% oder APTT > 45 s und/oder Fibrinogenspiegel < 1 g/l mitverursacht werden. | 1 C |
| Plasma soll nicht prophylaktisch postoperativ bei Patienten mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen mit Quickwerten > 50% und Fibrinogenspiegeln > 1 g/l und fehlenden mikrovaskulären Blutungen transfundiert werden. | 1 A |

4.4.4.2 Lebererkrankungen

Schwere fortgeschrittene Lebererkrankungen gehen mit komplexen Hämostasestörungen einher, die neben einer Koagulopathie infolge Mindersynthese und/oder Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren auch Thrombozytopenien, Thrombozytopathien und Störungen der Fibrinolyse umfassen [37]. Als Maß für die Schwere der Koagulopathie wird der Quickwert herangezogen, der in Sekunden, in % der Norm, als Ratio (der Gerinnungszeiten des Patientenplasmas und eines Normalplasmas) und als International Normalized Ratio (INR) angegeben werden kann. Bei Lebererkrankungen sind nur die Angaben in % der Norm von Reagenz zu Reagenz vergleichbar und sollten Angaben in Sekunden oder INR vorgezogen werden [35, 61]. 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 [44, 69]. Für alle klinischen Situationen bei Patienten mit Lebererkrankungen gilt: Der Schwellenwert des Quickwertes oder anderer Hämostaseparameter, bei dem eine therapeutische Intervention mit Plasma Blutungskomplikationen signifikant reduziert, ist ebenso wenig bekannt wie die hierzu erforderlichen Plasmadosen. Da bei Patienten mit Hepatopathien das intravaskuläre

Blutvolumen zumeist hormonell hochgestellt ist, ist die Gefahr der Hypervolämie bei Transfusion hoher Plasmadosen höher als bei anderen Krankheitsbildern.

Eine Lebertransplantation ist keine zwingende Indikation für Plasma. Der Bedarf an Blutprodukten einschließlich GFP bzw. SDP im Rahmen einer Lebertransplantation hängt in erster Linie von der Operationstechnik und der Operationsdauer ab. Einige Zentren benötigen im Rahmen von Lebertransplantationen niemals Plasma [14, 55].

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die sich einer Cholezystektomie, einer laparoskopischen Cholezystektomie, einer Leberteilresektion oder anderen mittleren oder schweren Operationen unterziehen müssen, besteht eine Assoziation zwischen Quickwert und postoperativen Blutungen [2, 21, 43, 65]. Ziel der Therapie mit Plasma ist die Anhebung des Quickwertes auf über 50% [43]. Hierzu sind in der Regel Einzeldosen von mindestens 20 ml/kg Körpergewicht erforderlich [72]. Klinische Beobachtungen an Patienten ohne schwere Hepatopathie legen nahe, dass Leberteilresektionen auch bei Quickwerten zwischen 35 und 40% ohne Plasmatransfusionen durchgeführt werden können, solange keine starken intra- oder postoperativen Blutungen auftreten [43, 57, 65].

Bei akutem Leberversagen verbessert die prophylaktische Gabe von Plasma offenbar nicht die Prognose [23].

Die ultraschallgesteuerte und die laparoskopisch überwachte Feinnadelpunktion der Leber geht bei Patienten mit Hepatopathie und Quickwerten unter 50% nicht mit einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen einher [12, 16, 46]. Die prophylaktische Gabe von Plasma vor Leberpunktion bei Quickwerten < 50% ist daher nicht indiziert, wenngleich sich eine laparoskopische Nachbeobachtung der Blutung aus dem Biopsie-Kanal empfiehlt. Eine Verminderung des Quickwertes bis auf 30% führt nicht zu erhöhten Blutungsraten bei Patienten, die sich einer Parazentese oder einer Thorakozentese unterziehen müssen, sodass in diesen Fällen die prophylaktische Gabe von Plasma nicht indiziert ist [47]. Die Punktion zentraler Venen führt bei Patienten mit Quickwerten < 10% (INR > 5,0) zu vermehrten oberflächlichen Hämatomen, nicht jedoch zu verlängertem Nachbluten aus dem Stichkanal [19]. Die prophylaktische Transfusion von Plasma ist nicht indiziert.

| | |
|---|-----|
| Plasma könnte bei Patienten mit Hepatopathie und Gerinnungsstörungen mit Quickwerten < 50% und schweren Blutungen in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht transfundiert werden. Ziel der Behandlung ist das Sistieren der Blutung und die Anhebung des Quickwertes auf mindestens 50%. | 2 C |
| Plasma könnte bei Patienten mit Hepatopathie und Koagulopathie mit Quickwerten < 50% vor Operationen mit Gefahr der schweren Blutung in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht transfundiert werden, mit dem Ziel, den Quickwert bis zum Abschluss der primären Wundheilung auf mindestens 50% anzuheben. | 2 C |
| Plasma sollte nicht prophylaktisch bei Patienten mit Lebertransplantation und Quickwerten \geq 50% perioperativ verabreicht werden. | 2 C |
| Plasma soll nicht prophylaktisch verabreicht 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

Mit Ausnahme einer kleinen Studie an Neugeborenen mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), die weder einen Effekt der Austauschtransfusion noch der Gabe von Plasma und Thrombozyten auf die Überlebensrate nachweisen konnte [26], existieren keine kontrollierten Untersuchungen zur Wirksamkeit von Plasma bei DIC. Bei Patienten mit DIC und schweren Blutungen, die u.a. durch eine schwere Koagulopathie begünstigt werden, sollen hohe Plasmadosen wiederholt infundiert werden, z.B. 20 ml/kg Körpergewicht [48]. Ziel der Therapie ist die Erhaltung hämostatisch wirksamer Mindestspiegel, die einem Quickwert von circa 50% entsprechen [10].

Die Gabe von Plasma hat keinen günstigen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit akuter Pankreatitis ohne DIC [40, 41].

| | |
|--|------------|
| Plasma könnte in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Koagulopathie mit Quickwerten < 50% und/oder Fibrinogenspiegeln < 1 g/l und schweren Blutungen transfundiert werden. | 2 C |
| Plasma sollte nicht prophylaktisch verabreicht werden bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Koagulopathie mit Quickwerten < 50% und/oder Fibrinogenspiegeln < 1 g/l, die sich keinen Operationen unterziehen müssen und keine Verletzungen mit Blutungsrisiko haben. | 2 C |
| Plasma soll nicht transfundiert werden bei Patienten mit akuter Pankreatitis ohne DIC und ohne Koagulopathie mit Quickwerten < 50%. | 1 A |

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. Der Plasmaaustausch ist wahrscheinlich nur bei den häufigsten Formen der TTP wirksam, die durch einen Mangel an vWF:CP (Synonym: ADAMTS13) oder einen Inhibitor gegen vWF:CP gekennzeichnet sind. Der Plasmaaustausch entfernt die Antikörper gegen vWF:CP und ersetzt fehlende vWF:CP. Da zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Therapie die verschiedenen Krankheitsbilder nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können, wird in allen Fällen mit Plasmaaustausch begonnen. Der Plasmaaustausch hat zu einer wesentlichen Senkung der 2-Jahres-Mortalität von über 90% auf 20-30% geführt und ist der alleinigen Transfusion von Plasma deutlich überlegen [4, 62, 66].

- Täglicher Austausch von 40-60 ml/kg Körpergewicht, bis die Thrombozytenzahl > 100/nl liegt, weiter ansteigt oder zumindest nicht mehr abfällt. Hierdurch konnte die 2-Jahres-Mortalität der akuten TTP von 95% auf 20-40% gesenkt werden. Im Gegensatz zum Plasmaaustausch vermindert die Plasmainfusion die Mortalität nicht zufriedenstellend [62].
- Rezidive erfordern erneuten täglichen Plasmaaustausch.
- Bei schlechtem Ansprechen kann ein zweimal täglicher Plasmaaustausch versucht werden.
- 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 10 ml Plasma/kg Körpergewicht alle 1-3 Wochen, bei einer biologischen Halbwertszeit der vWF:CP von 50-80 h [38].

| | |
|--|-------------|
| Ein täglicher Plasmaaustausch mit 40-60 ml Plasma/kg Körpergewicht soll bei Patienten mit akuter thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) oder adultem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) durchgeführt werden, bis die Thrombozytenzahl > 100.000/µl liegt. Bei schlechtem Ansprechen ist ein Versuch mit zweimal täglichem Plasmaaustausch indiziert | 1 A |
| Plasma kann in einer Dosis von 10 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem Mangel an von Willebrand-Faktor Cleaving Protease (vWF:CP; ADAMTS13) und TTP zur Verhütung von TTP-Rezidiven alle 1-3 Wochen transfundiert werden. | 2 C+ |

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

Der schwere angeborene Faktor-V (FV)-Mangel mit FV-Restaktivitäten unter 5% ist sehr selten. Vor Operationen, invasiven Prozeduren und bei schweren Blutungen werden 15-20 ml Plasma/kg Körpergewicht infundiert, um einen hämostatisch wirksamen FV-Spiegel von mindestens 15-20% aufrechtzuerhalten. Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von FV (12-15 h) muss Plasma in 12-stündigen Intervallen transfundiert werden [6]. Bei schweren Blutungen und Gefahr der Volumenüberladung kann ein Plasmaaustausch notwendig sein, insbesondere bei Kindern [3]. Die Wirksamkeit einer zusätzlichen Therapie mit Thrombozytenkonzentraten wegen des hohen FV-Gehalts in Thrombozyten ist fraglich. Die Behandlung mit rekombinantem FVIIa alleine oder in Ergänzung zu Plasma kann sinnvoll sein [25].

Bei schwerem Faktor-XI (FXI)-Mangel (FXI-Restaktivität < 5%) und leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung werden vor Operationen, invasiven Prozeduren und bei schweren Blutungen 20 ml Plasma/kg Körpergewicht infundiert, um einen hämostatischen Mindestspiegel von 20% zu erreichen. Wegen der langen biologischen Halbwertszeit des FXI von circa 60 h genügen in der Regel Plasmatransfusionen in 24-stündigen Abständen [6]. Bei leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung muss Plasma transfundiert werden, wenn Fibrinkleber, Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika zur Blutstillung nicht ausreichen. In seltenen Fällen kann zur Vermeidung einer Volumenüberladung ein Plasmaaustausch erforderlich sein [51]. FXI-Konzentrate stehen in Deutschland nicht zur Verfügung und werden verdächtigt, thromboembolische Komplikationen zu verursachen [5]. Eine Alternative zu Plasma könnte rekombinanter FVIIa sein [52].

| | |
|--|-------------|
| Plasma soll in einer Dosis von 15-20 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 15-20% aufrechtzuerhalten. | 1 C+ |
| Ein Austausch mit 40 ml Plasma/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FV-Mangel (FV-Restaktivität < 5%), bei denen mit Plasmatransfusion ein hämostatisch wirksamer FV-Spiegel nicht erreicht werden kann, könnte perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe durchgeführt werden. | 2 C |
| Plasma soll in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FXI-Mangel (FXI-Restaktivität < 5%) perioperativ, im Rahmen invasiver Eingriffe oder im Falle schwerer Blutungen transfundiert werden mit dem Ziel, hämostatische Plasmaspiegel von 20% aufrechtzuerhalten, wenn lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z.B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika zur Blutstillung nicht ausreichen. | 1 C+ |
| Ein Austausch mit 40 ml Plasma/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FXI-Mangel (FXI-Restaktivität < 5%) perioperativ, im Rahmen invasiver Eingriffe oder im Falle schwerer Blutungen, bei denen mit Plasmatransfusion ein hämostatisch wirksamer FXI-Spiegel nicht erreicht werden kann, könnte perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe durchgeführt werden. | 2 C |
| Plasma soll in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit leichtem angeborenem FXI-Mangel und schwerer Blutungsneigung perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe transfundiert werden, wenn lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z.B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika zur Blutstillung nicht ausreichen. | 1 C+ |

4.4.4.6 Spezielle Indikationen bei pädiatrischen Patienten

Die prophylaktische Gabe von 3-20 ml Plasma/kg Körpergewicht bei Frühgeborenen am 1. und 2. Lebenstag hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere zerebraler Blutungen, die Mortalität und die Langzeitprognose [54].

Plasmainfusionen haben keinen günstigen Einfluss auf den Verlauf des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) bei Kindern [42, 60].

Der partielle Plasmaaustausch mit Plasma hat gegenüber dem Austausch mit Volumensatzmitteln keinen Vorteil bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndroms bei Neugeborenen mit Polycythämie [13, 36, 68].

Erfolgt bei Neugeborenen oder Kleinkindern eine Operation mit kardiopulmonalem Bypass oder eine Membranoxygenierung, werden EK und Plasma und ggf. Thrombozytenkonzentrate als Prime-Lösung verwendet, da ein Missverhältnis zwischen dem Blutvolumen des Kindes und dem Füllvolumen der Maschine besteht. In einer prospektiven randomisierten Studie, in der Plasma mit Albumin zur Füllung der Herz-Lungenmaschine verglichen wurde, ergab sich eine Tendenz zu geringerem Blutverlust in der Plasma-Gruppe [53]. Eine weitere, sehr kleine prospektive randomisierte Studie zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Plasma in der Prime-Lösung [45].

Aus den gleichen Gründen wie bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen erfolgt die Austauschtransfusion bei Neugeborenen mit schwerer Hämolyse oder Hyperbilirubinämie mithilfe von EK, die mit kompatibelem Plasma gemischt werden.

| | |
|---|------|
| Plasma könnte bei Neugeborenen und Kleinkindern bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Membranoxygenierung als Prime-Lösung zusammen mit Erythrozytenkonzentraten verwendet werden. | 2 C |
| Eine Austauschtransfusion soll bei Neugeborenen mit Erythrozytenkonzentraten und Plasma durchgeführt werden. | 1 C+ |
| Plasma soll nicht prophylaktisch bei Frühgeborenen transfundiert werden mit dem Ziel, intrazerebrale Blutungen zu verhindern. | 1 A |
| Plasma soll nicht bei Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom ohne Koagulopathie transfundiert werden. | 1 B |
| Ein partieller Austausch bei Neugeborenen mit Polycythämie und Hyperviskositätssyndrom soll nicht mit Plasma durchgeführt werden | 1 B |

4.4.4.7 Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma

In der folgenden Tabelle 4.4.4.7 sind Krankheitsbilder und Zustandsbilder aufgelistet, bei denen Plasma nicht angewendet werden sollte bzw. möglicherweise nicht wirksam ist.

Tab. 4.4.4.7: Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma

| | |
|--|------|
| <ul style="list-style-type: none"> prophylaktische postoperative Plasmagabe bei Patienten mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen mit Quickwerten > 50% oder Fibrinogenspiegeln > 1 g/l und fehlenden Zeichen mikrovaskulärer Blutungen [11] | 1 A |
| <ul style="list-style-type: none"> prophylaktische perioperative Plasmagabe bei Patienten mit Lebertransplantation und Quickwerten 50% [14, 55] | 2 C+ |
| <ul style="list-style-type: none"> prophylaktische Gabe vor Leberpunktion, Parazentese, Thorakozentese oder Punktion zentraler Venen bei Patienten mit Hepatopathie und Koagulopathie [12, 16, 19, 46, 47] | 1 C+ |
| <ul style="list-style-type: none"> prophylaktische Plasmagabe bei akutem Leberversagen ohne Blutungskomplikationen zur Besserung der Prognose [23] | 1 B |
| <ul style="list-style-type: none"> disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ohne Koagulopathie und/oder ohne Blutungskomplikationen [26] | 2 C |
| <ul style="list-style-type: none"> akute Pankreatitis [40, 41] | 1 A |
| <ul style="list-style-type: none"> prophylaktische Gabe von Plasma bei Frühgeborenen [54] | 1 A |
| <ul style="list-style-type: none"> partieller Plasmaaustausch bei Neugeborenen mit Polycythämie und Hyperviskositätssyndrom [13, 36, 68] | 1 B |
| <ul style="list-style-type: none"> hämolytisch-urämisches Syndrom bei Kindern [42, 60] | 1 B |
| <ul style="list-style-type: none"> Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie [1, 7, 8] | 1 B |
| <ul style="list-style-type: none"> Plasmaaustausch bei Guillain-Barré-Syndrom [58, 59] | 1 A |
| <ul style="list-style-type: none"> primärer Volumenersatz parenterale Ernährung Substitution von Immunglobulinen Mangelzustände von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, die mit Konzentraten wirksamer und verträglicher behandelt werden können, z.B. Hämophilie A und B, schwere cumarininduzierte Blutung, mit Ausnahme von Notfällen bei fehlender rechtzeitiger Verfügbarkeit von Konzentraten oder bei Kontraindikationen gegen Konzentrate (z.B. PPSB bei heparininduzierter Thrombozytopenie, Typ II) Hämostasestörungen, die mit Plasma grundsätzlich nicht wirksam behandelt werden können: Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Hyperfibrinolyse | 1 C+ |

4.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Bei Plasma-Unverträglichkeit und nachgewiesenem IgA-Mangel ist 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 [24].

4.6 Unerwünschte Wirkungen

Die Citratintoxikation tritt nach Transfusion hoher Plasmadosen im Rahmen einer Massivtransfusion oder eines Plasmaaustauschs bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion auf und kann mit verminderter Ventrikelfunktion, Arrhythmien und erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit einhergehen. Da Citrat 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 Niereninsuffizienz, kardiopulmonaler Insuffizienz und mit Lebererkrankungen sowie bei Früh- und Neugeborenen.

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 (TRALI), s. Kap. 11.

4.7 Dokumentation

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

4.8 Literatur

- [1] Alexander JW, Ogle CK, Stinnet JD et al.: Fresh-frozen plasma versus plasma protein derivative as adjunctive therapy for patients with massive burns. *J Trauma* 19, 502-511 (1979)
- [2] Aranha GV, Sontag, SJ, Greenlee HB: Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg* 143, 55-60 (1982)
- [3] Baron BW, Mittendorf R, Baron JM: Presurgical plasma exchange for severe factor V deficiency. *J Clin Apheresis* 16, 29-30 (2001)
- [4] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325, 398-403 (1991)
- [5] Bolton-Maggs PHB, Colvin BT, Satchi G et al.: Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 344, 748-749 (1994)
- [6] Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA et al.: The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 10, 593-628 (2004)
- [7] Bocanegra M, Bazan AA, Velarde NZ, Carpio M: Clinical evaluation of the administration of large volumes of plasma in the treatment of severely burned children. *Surgery* 83, 558-563 (1978)
- [8] Boughton BJ, Simpson A, Baar S et al.: The concentration of plasma fibronectin in burns patients treated with fresh frozen plasma or plasma protein fraction. *Resuscitation* 12, 41-45 (1984)
- [9] Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, in der jeweils gültigen Fassung
- [10] Burns ER, Goldberg SN, Wenz B: Paradoxical effect of multiple mild coagulation factor deficiencies on the prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol* 100, 94-98 (1993)
- [11] Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF et al.: The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia* 59, 550-558 (2004)

- [12] Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A et al.: Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation. *Liver* 13, 270-273 (1993)
- [13] Deorari AK, Paul VK, Shreshta L, Singh M: Symptomatic neonatal polycythemia: comparison of partial exchange transfusion with saline versus plasma. *Ind Pediatr* 32, 1167-1171 (1995)
- [14] Dupont J, Massiant F, Declerck N et al.: Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 83, 681-686 (1996)
- [15] Erber WN, Perry DJ: Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol* 19, 97-112 (2006)
- [16] Ewe K: Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 26, 388-393 (1981)
- [17] Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD: Blood Component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 34, 481-487 (1993)
- [18] Favier R, Aoki N, de Moerloose P: Congenital α_2 -plasmin inhibitor deficiency: a review. *Brit J Haematol* 114, 4-10 (2001)
- [19] Fisher NC, Mutimer DJ: Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy - a prospective audit. *Crit Care Med* 25, 481-485 (1999)
- [20] Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 90, 245-254 (2006)
- [21] Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 29, 1617-1623 (1999)
- [22] Furlan M, Robles R, Morselli B et al.: Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 81, 8-13 (1999)
- [23] Gazzard BG, Henderson JM, Williams R: Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 16, 617-620 (1975)
- [24] Gistad CW: Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 10, 419-423 (2004)
- [25] Gonzalez-Boullosa R, Ocampo-Martinez R, Alarcon-Martin MJ et al.: The use of recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital factor V deficiency. *Haemophilia* 11, 167-170 (2005)
- [26] Gross SJ, Filston HC, Anderson JC: Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr* 100, 445-448 (1982)
- [27] Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 89, 123-127 (2005)
- [28] Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K: Manufacture and in vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang* 63, 178-185 (1992)
- [29] Hellstern P, Bach J, Haubelt H et al.: The impact of the intensity of serial automated plasmapheresis and the speed of deep-freezing on the quality of plasma. *Transfusion* 41, 1601-1605 (2001)
- [30] Hellstern P, Haubelt H: Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 107 (suppl 1), S3-S8 (2002)
- [31] Hellstern P: Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 11, 346-350 (2004)
- [32] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 81, 360-365 (1995)
- [33] Hiippala ST: Dextran and hydroxy ethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 6, 743-746 (1995).
- [34] Hiippala S: Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 74 (suppl 2), 399-407 (1998)
- [35] Kovacs M: International normalised ratio and liver impairment. *The Lancet* 359, 1695 (2002)
- [36] Krishnan L, Rahim A: Neonatal polycythemia. *Ind J Pediatr* 64, 541-546 (1997)
- [37] Kujovich JL: Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Med* 21, 563-587 (2005)
- [38] Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3, 1663-1675 (2005)
- [39] Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 96, 770-773 (1991)
- [40] Leese T, Holliday M, Heath D et al.: Multicentre clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. *Brit J Surg* 74, 907-911 (1987)
- [41] Leese T, Holliday M, Watkins M et al.: A multicentre controlled trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 73, 207-214 (2001)
- [42] Loirat C, Sonsino E, Hinglais N et al.: Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. *Pediatr Nephrol* 2, 279-285 (1988)
- [43] Martin RC 2nd, Jarnagin WR, Fong Y et al.: The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? *J Am Coll Surg* 196, 402-409 (2003)

- [44] Matsushita T, Saito H: Related Articles Links, Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 4, 721-723 (2006)
- [45] McCall MM, Blackwell MM, Smyre JT et al.: Fresh frozen plasma in the pediatric pump prime: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 77, 983-987 (2004)
- [46] McVay PA, Toy PTCY: Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 94, 747-753 (1990)
- [47] McVay PA, Toy PTCY: Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 31, 164-171 (1991)
- [48] Mueller MM, Bomke B, Seifried E: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver disease. *Thromb Res* 107, S9-S17 (2002)
- [49] Murray DJ, Olsson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 69, 839-845 (1988)
- [50] 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* 81, 360-365 (1995)
- [51] Novakova IR, van Ginneken CA, Verbruggen HW, Haaenen C: Factor XI kinetics after plasma exchange in severe factor XI deficiency. *Haemostasis* 16, 51-56 (1986)
- [52] O'Connell NM. Factor XI deficiency. *Semin Hematol* 41, 76-81 (2004)
- [53] Oliver WC, Beynen FM, Nuittall 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* 75, 1506-1512 (2003)
- [54] Osborn DA, Evans N: Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD002005 (2004)
- [55] Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F: Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 97, 671-679 (2003)
- [56] Pereira A: Methylene-blue-photoinactivated plasma and its contribution to blood safety. *Transfusion* 44, 948-949 (2004)
- [57] Pruvon FR, Roumilhac D, Jude B, Declerck N: Fresh frozen plasma use in liver resection. *J Am Coll Surg* 197, 698-700 (2003)
- [58] Raphael JC for the French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22, 753-761 (1987)
- [59] Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D: Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester (2004)
- [60] 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* 112, 284-290 (1988)
- [61] Robert A, Chazouilleres O: Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 24, 1392-1394 (1996)
- [62] 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* 325, 393-397 (1991)
- [63] Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 20, 1402-1405 (1992).
- [64] 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* 45, 427-432 (2005)
- [65] Schiff J, Misra M, Rendon G et al.: Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 19, 1278-1281 (2005)
- [66] Shepard KV, Bukowski RM: The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin Hematol* 24, 178-193 (1987)
- [67] Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al.: Is fresh frozen plasma clinically effective- A systematic review of randomized controlled trials. *Brit J Haematol* 126, 139-152 (2004)
- [68] Supapannachart S, Siripoonya P, Boonwattanasoontorn W, Kanjanavanit S: Neonatal polycythemia: effects of partial exchange transfusion using fresh frozen plasma, hemaccel and normal saline. *J Med Ass Thail* 82 (suppl 1), 82-85 (1999)
- [69] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V et al.: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 41, 553-558 (2005)
- [70] Williamson LM, Cardigan R, Prowse CV: Methylene blue-treated fresh-frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transfusion* 43, 1322-1329 (2003)
- [71] Yarranton H, Lawrie AS, Purdy G et al.: 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* 14, 39-44 (2004)
- [72] Youssef WI, Salazar F, Dasarathny S, et al.: Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 98, 1391-1394 (2003)

5 Humanalbumin (HA)

5.1 Herstellung

Humanalbumin (HA) wird mittels alkoholischer Fällungsverfahren [12] aus humanem Poolplasma gewonnen. Zur Pathogeninaktivierung wird Albumin mindestens 10 Stunden bei +60 °C pasteurisiert (siehe auch Europäisches Arzneibuch).

5.1.1 Qualitätskriterien

Infusionslösungen aus menschlichen Albuminen sind sterile Präparationen humaner Plasmaproteine, die entsprechend der Monographie „Albuminlösung vom Menschen“ nach dem Europäischen Arzneibuch einen Mindestanteil von 95% Albumin enthalten müssen. Die z.Z. verfügbaren Präparationen weisen neben Albumin eine Natriumkonzentration zwischen 87 und 160 mmol/L und eine Kaliumkonzentration unter 2 mmol/L auf. Wegen der in Albuminpräparationen enthaltenen unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen sind Kontrollen des Wasser- und Elektrolytstatus insbesondere bei Gabe großer Mengen erforderlich. Als Stabilisatoren werden Natriumoctanoat bis 3,2 g/L und Acetyltryptophan bis 4,29 g/L eingesetzt. Alle zur Verfügung stehenden Albumine enthalten weniger als 200µg/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

Humanalbuminlösungen werden als isoonkotische (5%-ige) und hyperonkotische (20%-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. 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/Tag. Als regulierender Faktor für die Albuminsynthese wird der extravasale kolloidosmotische Druck (KOD) in der Leber angesehen. Bei exogener Zufuhr kolloidonkotisch wirksamer Substanzen, d.h. natürlicher wie künstlicher Kolloide, kommt es zu einer Hemmung der Albuminsynthese [36]. Eine langfristige Anhebung 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 [29, 31]. Die Halbwertszeit verändert sich umgekehrt proportional zur Plasmaalbuminkonzentration, d.h. mit sinkendem Albumingehalt verlängert sich die Halbwertszeit. Umgekehrt steigt bei Zufuhr von Albumin die Abbaurate von Albumin um bis zu 50%.

Die Verteilung von Albumin im Organismus entspricht einem Zweikompartimentenmodell, wobei ca. 40% auf den intravasalen Flüssigkeitsraum (IZFR) und ca. 60% auf den extravasalen Flüssigkeitsraum (EZFR) entfallen [29, 36, 47]. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen Plasma und interstitiellem Raum erfolgt in unterschiedlichen Geschwindigkeiten entsprechend den beiden Subkompartimenten des extravaskulären Albuminpools [57]. 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 [38, 39].

Die physiologische Funktion von Albumin beinhaltet:

- 1. Volumenwirkung (kolloidonkotischer Effekt),
- 2. Transportfunktion.

Volumenwirkung (kolloidonkotischer Druck [KOD])

Albumin besitzt eine Wasserbindungskapazität von ca. 18 ml/g, eine intravasale Verweildauer von ca. 4 Std. bei physiologischer Kapillarpermeabilität [57] sowie eine in vivo Halbwertszeit von ca. 18-21 Tagen [29, 31, 57]. 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 [28]. Obwohl Albumin nur etwa 50-60% 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, Calcium, 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, eine therapeutische Indikation zur Gabe von HA zur Verbesserung der Transportfunktion ist jedoch nicht belegt.

5.4 Lagerung, Verwendbarkeit, Packungsgrößen

Die Lagerung von menschlichen Albuminzubereitungen kann bei Raumtemperatur erfolgen. Nach Fachinformation dürfen HA-Lösungen jedoch nicht über 25° C gelagert werden. Eine Infusion von vorgewärmten Lösungen ist somit nicht möglich.

Das Europäische Arzneibuch enthält lediglich die Angabe, dass eine vor Licht geschützte Lagerung erforderlich ist.

HA-Lösungen können peripher oder zentralvenös appliziert werden und werden gut vertragen. Eine tägliche Höchstdosis ist für HA nicht angegeben. Humanalbumin steht als 5%-ige oder 20%-ige Lösung in Ampullen oder Glasflaschen zur Verfügung. Eine sehr rasche Zufuhr („Druck-Infusion“) zum schnellen Ausgleich eines schweren Volumenmangels ist mit HA somit nicht möglich.

5.5 Indikationen

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

- 1. Hypovolämie
- 2. Hypalbuminämie
- 3. Sonstige Anwendungsgebiete (z.B. Transportfunktion).

5.5.1 Volumenersatz

Albumin ist das Protein mit der höchsten Konzentration im Plasma und hauptverantwortlich für die Aufrechterhaltung des KOD. Als eine mögliche Indikation zur Gabe von Albuminlösungen wurde daher die Normalisierung bzw. Anhebung des KOD gesehen. Dies ist jedoch auch mit synthetischen Kolloiden in gleicher Weise möglich.

Eine 1998 veröffentlichte Meta-Analyse der „Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers“ führte zu einer negativen Beurteilung bezüglich des Einsatzes von Humanalbumin [51]. Albumin führte bei kritisch kranken Patienten zu einer vermehrten Sterblichkeit (je 17 mit Albumin behandelte Patienten 1 zusätzlicher Todesfall). Die Autoren schlussfolgerten, dass der Einsatz von HA äußerst kritisch gestellt werden sollte. Eine weitere Meta-Analyse untersuchte den Einfluss einer Albumingabe auf die Mortalität im Vergleich zu anderen Plasmaersatzmitteln [61]. Die Analyse umfasste den Volumenersatz in der Chirurgie/Traumatologie (27 Studien), bei Verbrennung (4 Studien), bei Neonaten (6 Studien), bei Patienten mit Ascites (5 Studien), die Gabe bei Hypalbuminämie (5 Studien) sowie andere nicht spezifizierte Patienten (8 Studien). Bei den insgesamt 55 Studien mit insgesamt 3504 Patienten zeigte keine der untersuchten Größen („outcome“, „mortality“) einen signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen - auch nicht in den Untergruppen: Die Gabe von Albumin war im Gegensatz zur Meta-Analyse der „Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers“ von 1998 nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden, aber es zeigte sich auch keinerlei Vorteil in Bezug auf das Überleben (Mortalität) im Vergleich zu anderen Volumenersatzmitteln (z.B. synthetischen Kolloiden).

Hinweis: War bei der Gabe von Humanalbumin (HA) bei der Behandlung der Hypovolämie kein Vorteil im Vergleich zu alternativen Volumenersatzlösungen erkennbar, wurde aufgrund fehlender Möglichkeit einer raschen Infusion („Druckinfusion“) von bei Raumtemperatur gelagertem HA eine „Nicht-Empfehlung“ ausgesprochen. Entsprechend des jeweiligen Empfehlungsgrades kann im Einzelfall eine abweichende Vorgehensweise sinnvoll sein.

5.5.1.1 Volumenersatz in der perioperativen Phase

Ein Vor- oder Nachteil von Humanalbumin gegenüber einem kristalloiden bzw. einem anderweitigem kolloiden Volumenersatz zur hämodynamischen Stabilisierung in der perioperativen Phase konnte nicht gezeigt werden [5, 6, 57, 61].

| | |
|---|------------|
| Humanalbumin sollte nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim Erwachsenen in der perioperativen Phase eingesetzt werden. | 2 A |
|---|------------|

5.5.1.2 Volumenersatz beim Intensivpatienten

In der größten z.Z. vorliegenden Untersuchung (ca. 7000 Patienten) wurde in einem prospektiven, randomisierten und doppelblinden Design bei intensivmedizinischen Patienten ein kristalloider Volumenersatz mit der Gabe von HA 4% verglichen (SAFE Studie [18]). Es fand sich weder bezüglich Morbidität und Mortalität noch bei der Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus ein signifikanter Vorteil durch Gabe von Humanalbumin.

Die Gabe von Humanalbumin als Volumenersatzmittel wird auch bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nach der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Sepsis [44] nicht empfohlen.

| | |
|--|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen Intensivpatienten wird nicht empfohlen. | 1 A |
|--|------------|

5.5.1.3 Volumenersatz beim Verbrennungs-Patienten

Das Verbrennungstrauma wird als eine mögliche Indikation für die Gabe von Albuminlösungen gesehen - nicht jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden nach Verbrennung. Hier wird kristalloiden Lösungen als Volumenersatz der Vorzug gegeben [7].

| | |
|---|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin zur hämodynamischen Stabilisierung bei Verbrennungs-Patienten wird in den ersten 24 Stunden nicht empfohlen. In der weiteren Behandlung kann die Gabe von Humanalbumin sinnvoll sein. | 2 B |
|---|------------|

5.5.1.4 Volumenersatz beim Trauma-Patienten

Der rasche Ausgleich einer (schweren) Hypovolämie beim Trauma-Patienten ist mit HA nicht möglich (keine Druckinfusion). Ein Überlebensvorteil gegenüber anderen Volumenersatzmitteln ist nicht belegt.

Bei traumatisierten Patienten mit Hirnbeteiligung zeigte eine post hoc follow-up Analyse der Daten aus der SAFE Studie eine signifikant erhöhte Mortalität in der HA- gegenüber der Nicht-HA-Gruppe [48].

| | |
|--|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin wird zur hämodynamischen Stabilisierung beim Trauma-Patienten nicht empfohlen. | 2 B |
|--|------------|

5.5.1.5 Volumenersatz bei Schwangeren

Für alle Volumenersatzmittel (einschließlich Humanalbumin) liegen kaum Erfahrungen bei Schwangeren vor. Die schwere Hypovolämie in den ersten Monaten einer Schwangerschaft

(z.B. im Rahmen eines operativen Eingriffs) stellt eine mögliche Indikation für Albumin dar. Für die Korrektur einer Hypovolämie während der Entbindung (z.B. während einer Sectio caesarea) hat sich dagegen der Einsatz moderner synthetischer Volumenersatzmittel klinisch bewährt.

| | |
|---|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin als Volumenersatz bei Schwangeren könnte in der - frühen Schwangerschaft bei schwerer Hypovolämie erfolgen. | 2 C |
| Die Gabe von Humanalbumin zum ausschließlichen Volumenersatz im Rahmen einer Sectio caesarea wird nicht empfohlen. | 2 C |

5.5.1.6 Volumenersatz in der Herzchirurgie

Als eine Indikation für HA wird der Volumenersatz in der Herzchirurgie gesehen. Insbesondere das erhöhte Blutungsrisiko bei Gabe von älteren synthetischen Kolloiden (Dextrane, ältere HES-Präparate) wird als Begründung für den Einsatz von HA gesehen [3, 9, 13, 27], da relevante, substanzspezifische Gerinnungs-Veränderungen unter HA nicht bekannt sind. Die meisten Untersuchungen, die über Vorteile von HA-Lösungen im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe berichteten, stammen aus den USA. Dort stehen jedoch keine modernen, nebenwirkungsarmen synthetischen Kolloide zur Verfügung. Die Ergebnisse einer retrospektiven Daten-Analyse, die einen Vorteil von HA beim Überleben kardiochirurgischer Patient fand [52], muss deshalb vorsichtig bewertet werden, da eine Spezifizierung der alternativ zum Einsatz gekommenen Volumenersatzmittel fehlt. In einer 2001 publizierten Meta-Analyse verglichen Wilkes und Mitarbeiter [62] die Blutungsneigung nach Gabe von älteren Hydroxyethylstärke-Präparationen mit hohem mittleren Molekulargewicht (Mw) und hohem Substitutionsgrad (MS) im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe. HA bzw. HES wurden als Volumenersatz vor und nach dem cardiopulmonalen Bypass (CPB) sowie als Zusatz zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) verabreicht (priming). In 9 Studien mit insgesamt 354 Patienten wurden die Effekte einer Erstgenerationsstärke (Mw 450 kD, MS 0,7) mit Albumin verglichen. Postoperativ fand sich ein signifikant höherer Blutverlust bei den HES- als bei den Albumin-behandelten Patienten. Wurde dagegen eine modernere synthetische Kolloid-Lösung appliziert (Mw 200 kD, MS 0,5; 8 Studien mit insgesamt 299 Patienten), zeigte sich unter den Bedingungen der systematischen Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zum Albumin mehr.

| | |
|---|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin zum Ausgleich einer Hypovolämie und hämodynamischen Stabilisierung in der Herzchirurgie wird nicht empfohlen. | 1 A |
|---|------------|

5.5.1.7 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 sind andere Volumenersatzmittel in diesen Situationen ebenso ohne gravierende Gerinnungsveränderungen eingesetzt worden. Die Gabe großer Mengen Albumin oder anderer Volumenersatzmittel führt gleichermaßen zu einer Verdünnungs-Hypokoagulopathie.

| | |
|--|------------|
| Der Einsatz von Albumin bei „blutungsgefährdeten Patienten“ wird nicht empfohlen | 2 C |
|--|------------|

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

Der Ausgleich einer Hypovolämie bei Patienten, die sich einer großen Leberoperation oder Lebertransplantation unterziehen müssen, galt lange Zeit als eine Indikation einer HA-Therapie. Mittlerweile wurden Patienten in dieser Situation auch mit synthetischen Kolloiden erfolgreich therapiert, allerdings fehlen große prospektive Studien [8]. Ebenso fehlen eindeutige Daten (kontrollierte, randomisierte Vergleichsuntersuchungen mit modernen synthetischen Volumenersatzmitteln) zur Bedeutung der Albuminsubstitution bei großen leberchirurgischen Eingriffen, z.B. bei großen Lebertumoren.

| | |
|---|------------|
| Es wird empfohlen, die Gabe von Humanalbumin oder synthetischen Kolloiden bei Lebertransplantationen von der Therapiestrategie des jeweiligen leberchirurgischen Zentrums abhängig zu machen. | 2 C |
|---|------------|

5.5.1.9 Volumenersatz bei Kindern

Die Gabe von HA und Serumkonserven war lange Therapie der Wahl beim Volumenersatz bei Kindern. Ein Volumenersatz bei Kindern ist mittlerweile ebenso sicher und effektiv mit kristalloiden bzw. modernen kolloiden Lösungen möglich [4, 11, 24, 53, 58]. Bei Neugeborenen, unreifen Frühgeborenen und Kindern unter 1 Jahr liegen insgesamt wenig publizierte Erfahrungen zum Einsatz von Albumin und der verschiedenen Volumenersatzmitteln vor. Einige Untersuchungen zeigten aber, dass HA bei Neugeborenen und pädiatrischen Patienten zur hämodynamischen Stabilisierung durch andere Volumenersatzmittel zu ersetzen ist [4, 11, 53, 58].

| | |
|--|------------|
| Der generelle Einsatz von Humanalbumin bei Kindern als Volumenersatz wird nicht empfohlen. | 2 A |
|--|------------|

5.5.1.10 Volumenersatz bei therapeutischer Plasmapherese

Der Volumenersatz mit Albumin bei therapeutischer Plasmapherese ist eine Indikation für die Gabe von HA. Jedoch liegen keine großen vergleichenden Untersuchungen mit anderen Volumenersatzmitteln vor, die einen Vorteil belegen.

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

5.5.2 Therapie der Hypalbuminämie

5.5.2.1 Physiologie/Pathophysiologie

Der Ausgleich einer Hypalbuminämie gilt als eine wesentliche Indikation insbesondere von hochkonzentrierten Albuminpräparationen. Die Albuminkonzentration des menschlichen Plasmas liegt bei 3,5-4,5 g/dl und entspricht etwa 60% der gesamten Plasmaproteine (6-8 g/dl). Ca. 30%-40% des austauschbaren Albuminpools ist im Plasmakompartiment lokalisiert (ca. 120 g bei ca. 3 L Plasmavolumen) [25]. Die interstitielle Konzentration ist wesentlich geringer (ca. 1,4 g/dl - ca. 160 g bei 10-12 L interstitiellem Volumen). Die Leber produziert normalerweise ca. 200 mg/kg pro Tag Albumin, dies entspricht etwa 15 g pro Tag bei einem 70 kg schweren Mann. 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. 1-1,5 g/dl innerhalb von 3-7 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 [19].

Nach Infusion von HA findet eine komplette Verteilung innerhalb des extravaskulären Kompartiments innerhalb von 7-10 Tagen statt. Ca. 10% des infundierten Albumins verlässt den Intravasalraum innerhalb von 2 Stunden [38], 75% des infundierten Albumins verteilt sich in den extravaskulären Raum innerhalb von 2 Tagen [25]. 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 [10].

5.5.2.2 Therapie der Hypalbuminämie bei Intensivpatienten

Eine Hypalbuminämie ist ein Prediktor einer erhöhten Mortalität und Morbidität [29, 31] - der Ausgleich einer Hypalbuminämie zeigte jedoch keine Vorteile bezüglich Morbidität bzw. Mortalität im Vergleich zu einem unbehandelten Kontrollkollektiv. Dies zeigten Meta-Analysen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder [26, 61].

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, ist nicht geklärt.

In zwei prospektiv-randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass es durch die Gabe von Albumin bei einer Hypalbuminämie von unter 31 g/l bzw. einem Gesamteiweiß von unter 60 g/l zu einer signifikanten Verbesserung der Organfunktionen (respiratorische, kardiovaskuläre, zentralnervöse Funktion), einer verbesserten Toleranz für enterale Ernährung, einer verbesserten Oxygenierung bei akutem Lungenversagen und einer stärkeren negativen Flüssigkeitsbilanz kam [14, 30]. In beiden Untersuchungen wurde jedoch keine Substanz, die ebenfalls den KOD anhebt, als Vergleich eingesetzt. In beiden Studien lagen des Weiteren nur kleine Patientenzahlen vor – nicht vergleichbar mit den vorhandenen Meta-Analysen, die Hunderte von Patient einschlossen.

| | |
|---|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin zum Ausgleich einer Hypalbuminämie bei Intensivpatienten wird nicht empfohlen | 2 A |
|---|------------|

Da bei septischen Intensivpatienten oder solchen mit schwerem Multi-Organ-Versagen (MOV) eine günstige Wirkung der Albuminsubstitution nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, kann im Einzelfall eine abweichende Vorgehensweise sinnvoll sein [60].

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 Aminosäurezusammensetzung mit niedrigen Anteilen einiger essentieller Aminosäuren (Tryptophan, Methionin, Isoleucin) sowie seiner langen biologischen Halbwertszeit von ca. 19–21 Tagen ist Albumin grundsätzlich zur parenteralen Ernährung ungeeignet.

| | |
|--|-------------|
| Die Gabe von Humanalbumin bei Unterernährung, Malnutrition, Enteropathien und Malabsorptions-Syndrom wird nicht empfohlen. | 1 C+ |
|--|-------------|

5.5.2.4 Therapie der Hypoalbuminämie bei Leberzirrhose

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose mit Aszites gibt es Hinweise, dass die Gabe von Albumin zu einer verminderten Morbidität und Mortalität führt [21, 56]. Die Hypoalbuminämie per se als Einzelparameter stellt jedoch bei bekannter Leberzirrhose und Aszitis keine gesicherte Indikation zur Substitution dar. Der Schweregrad der Leberzirrhose sowie das Ausmaß der hämodynamischen, hormonellen und immunologischen Defizite entscheidet über die Notwendigkeit eines Volumenersatzes bzw. einer Albuminsubstitution.

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

- a) spontan-bakterielle Peritonitis
- b) hepato-renales Syndrom
- c) Post-Parazentese.

5.5.2.4.1 Spontan-bakterielle Peritonitis (SBP). Eine spontan-bakterielle Peritonitis ist nach AASLD-Leitlinie definiert durch Nachweis von neutrophilen Granulozyten ($> 250/\text{mm}^3$ Aszites) in Abwesenheit einer intra-abdominellen Infektquelle [45]. Eine einzelne randomisiert-kontrollierte Studie untersuchte bei Aszites-Patienten mit SBP die Gabe von Cefotaxim + Albumin (1,5 g/kg KG Tag 1 und 1 g/kg KG am Tag 3 nach SBP-Diagnose) mit einer Gruppe mit ausschließlicher Cefotaximgabe ohne Volumenausgleich [56]. Hierbei konnte durch den zusätzlichen Einsatz von Albumin das Auftreten einer renalen Funktionseinschränkung verhindert und die 3-Monats-Überlebensrate signifikant verbessert werden. Allerdings weist die Studie methodische Mängel auf, da die Kontrollgruppe keine adäquat kontrollierte Flüssigkeitssubstitution erhielt.

| | |
|---|-------------|
| Bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz (z.B. im Rahmen einer Leberzirrhose) und Aszites-Entlastung soll auf einen ausreichenden Volumenausgleich geachtet werden | 1 C+ |
|---|-------------|

Eine Subgruppenanalyse der Daten o.g. Studie zeigte jedoch, dass nahezu ausschließlich Patienten mit erhöhtem Kreatinin zum Diagnosezeitpunkt und Serum-Bilirubin > 4 mg/dl nach SBP ein Nierenversagen entwickeln [56]. Eine randomisierte unverbundene Pilotstudie an 10 Patienten verglich die Gabe von 20% Albumin über 6 Stunden mit der Gabe von 6% Hydroxyethylstärke 200/0.5 über 18 Stunden in der Prävention hämodynamischer und renaler Komplikationen bei SBP-Patienten [17]. Es fanden sich weniger renale Komplikationen in der HA- als in der HES-Gruppe (3 versus 5 Patienten).

| | |
|--|------------|
| Eine Albumingabe (1,5 g/kg KG am Tag 1 und 1 g/kg KG am Tag 3) könnte bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan-bakterieller Peritonitis sowie erhöhtem Serum-Bilirubin (> 4 mg/dl) und eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen. | 2 C |
|--|------------|

5.5.2.4.2 Hepato-renales Syndrom (HRS). Bei hepato-renalem Syndrom (Definition nach internationalem Aszites-Club 2007) [50] werden Vasokonstriktoren eingesetzt. In der überwiegenden Zahl der durchgeführten Studien zur Therapie eines HRS wurden Vasokonstriktoren jeweils in Kombination mit Albumin eingesetzt [2, 15, 34, 55]. In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie wurde der Einsatz von Terlipressin in Kombination mit Albumin (1 g/kg KG am Tag 1 und 20-40g Albumin/Tag an Folgetagen bei ZVD ≤ 18mmHg) mit der alleinigen Gabe von Terlipressin verglichen [37]. Dabei fand sich eine deutlich erhöhte Rate eines kompletten Therapieansprechens unter Albumingabe. Allerdings weist diese Studie methodische Mängel dahingehend auf, dass nach Einschluss von 13 Patienten das Protokoll (Terlipressin + Albumin) geändert wurde und erst nachfolgend, nicht randomisiert die Patienten nur mit Terlipressin behandelt wurden.

| | |
|---|------------|
| Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepato-renalem Syndrom sollte der Einsatz von Vasokonstriktoren mit der Gabe von Albumin kombiniert werden. | 1 B |
|---|------------|

5.5.2.4.3 Post-Parazentese. Nach Aszitespunktion mit -entlastung, d.h. Post-Parazentese, besteht ohne Volumenausgleich nach Punktion das Risiko der Entwicklung eines sog. Post-Parazentesesyndroms (PPS), definiert als Kreislaufdysfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (Anstieg > 50% im Vergleich zum Ausgangswert auf > 4 ng/ml pro Stunde am 6. Tag Post-Parazentese) [22].

Das Auftreten eines PPS ist mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, einem damit einhergehenden deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens und insgesamt einer erhöhten Mortalität assoziiert [23, 32]. Daher soll zur Verhinderung eines PPS nach jeder kompletten Parazentese (d.h. Entleerung der gesamten Aszitesmenge) ein Volumenausgleich durchgeführt werden [32, 33].

Hinsichtlich der Wahl des Plasmaersatzmittels zur Verhinderung eines PPS liegen randomisierte klinische Studien vor, welche Albumin (6-8 g/Liter Aszites) mit Dextran-70 [16, 23, 41], mit Polygeline [23, 35, 49], Dextran-40 [20] und Hydroxyethyl-Stärke [1] verglichen. Dabei unterscheiden sich die Studien z.T. sehr deutlich hinsichtlich der Menge und Zahl der durchgeführten Parazentesen, dem Schweregrad der Lebererkrankung, der Dauer der Nachbeobachtung und der Definition klinischer Komplikationen. Eine Meta-Analyse hierzu liegt bisher nur in Abstraktform vor. Dabei ergab sich hinsichtlich Mortalität und Inzidenz klinischer Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

In Hinblick auf die Frage, ob die entfernte Aszitesmenge eine Rolle für die Indikationsstellung der Art der Plasmaersatzbehandlung spielt, liegt nur eine Fall-Kontrollstudie (mit fehlendem Nachweis eines PPS bei Punktion einer Aszitesmenge < 5 Liter und ohne Plasmaersatzbehandlung) vor [40] sowie eine randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Albumin mit 3,5%-iger Kochsalzlösung Post-Parazentese [54]. Letztere fand im Gesamtkollektiv eine erhöhte Inzidenz eines PPS unter 3,5%-iger Kochsalzlösung (170 ml/L Aszites und Infusionsgeschwindigkeit 1 L/Stunde), allerdings nicht in einer Subpopulation, bei welcher die entfernte Aszitesmenge weniger als 6 Liter betrug. Nach einer Konsensus-Leitlinie ist diese Evidenz jedoch zu schwach, um Patienten, denen weniger als 6 Liter Aszites abpunktiert wird, eine Volumenersatzbehandlung vorzuenthalten und es wird in diesem Fall der Einsatz eines synthetischen Volumenersatzes empfohlen [33].

| | |
|---|------------|
| Nach kompletter Parazentese und einer Aszitesmenge von ≥ 6 Liter sollte ein Plasmavolumenersatz mit Albumin (6-8 g/Liter Aszites) erfolgen. | 2 A |
|---|------------|

| | |
|---|------------|
| Nach Parazentese und einer entnommenen Aszitesmenge von < 6 Liter sollte 3,5%-ige Kochsalzlösung allein oder alternativ ein synthetisches Volumenersatzmittel oder Albumin (6-8 g/Liter Aszites) substituiert werden. | 2 A |
|---|------------|

Eine randomisierte, nicht verblindete klinische Studie verglich bei Patienten mit Leberzirrhose und Erstmanifestation eines Aszites die Durchführung einer Standardtherapie nach einer Konsensus-Leitlinie [33] mit und ohne Gabe von Albumin (25 g pro Woche im ersten Behandlungsjahr und anschließend 25 g Albumin alle 2 Wochen) [46]. Dabei ergab sich in der mit Albumin behandelten Gruppe ein signifikant verlängertes Überleben. Allerdings war diese Untersuchung nicht placebokontrolliert und eine Fortsetzung einer vorhergehenden Studie mit anderem primären Endpunkt [21].

| | |
|--|------------|
| Bei Zirrhose-Patienten und Erstmanifestation eines Aszites könnte eine regelmäßige Albumingabe von Vorteil sein. | 2 C |
|--|------------|

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 Gabe von Humanalbumin bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms wird nicht empfohlen. | 1 C+ |
|--|-------------|

5.5.3 Sonstige Anwendungsgebiete für Albumin

Neben einer Zunahme des kolloidosmotischen Drucks (KOD) und der damit verbundenen volumenstabilisierenden Wirkung werden Albumin noch zahlreiche andere Fähigkeiten zugesprochen, die über den Volumenersatz hinausgehen [42, 43].

5.5.3.1 Albumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Medikamenten
Albumin dient als Transportprotein für viele Substanzen (z.B. Bilirubin, Medikamente). Fraglich ist, ob durch eine Hypalbuminämie auch der „freie“ ungebundene (biologisch aktive) Anteil von Pharmaka zunehmen kann (z.B. Cumarinderivate). 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 Pharmaka-Fraktion aus dem Intravasalraum in den interstitiellen Raum kommt, so dass sich ein (niedrigeres) Gleichgewicht einstellt. Außerdem scheint es bei der Herstellung von Humanalbumin-Lösungen zu einem Verlust von Bindungsstellen für Pharmaka zu kommen.

| | |
|--|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Pharmaka wird nicht empfohlen. | 2 C |
|--|------------|

5.5.3.2 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 [43]. 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. Inwieweit das z.Z. kommerziell zur Verfügung stehende HA die gleichen (Radikalfänger-)Eigenschaften wie das natürliche Albumin aufweist und nicht durch den Produktionsprozess modifiziert wird, ist ungewiss.

| | |
|---|------------|
| Die Gabe von Humanalbumin als Radikalfänger bzw. zur Bindung toxischer Substanzen, z.B. bei septischen Patienten, wird nicht empfohlen. | 1 C |
|---|------------|

5.6 Unerwünschte Wirkungen

Substanzspezifische, klinisch relevante Veränderungen der Gerinnungsfunktion bzw. Änderungen der Organfunktion (z.B. Nierenfunktion) sind unter Albumin nicht beschrieben. Auch eine Speicherung von Albumin ist nicht zu befürchten. Obwohl Albumin aus gepooltem Plasma gewonnen wird, gelten die verfügbaren Albuminpräparationen durch das Produktionsverfahren als nicht immunogen.

In einer Untersuchung zur Sicherheit von HA zeigten Vincent et al. [59], dass von 1990 bis 1997 weltweit ca. 112 Million Einheiten HA appliziert wurden – von 1998 bis 2000 wurden ca. 10^7 Einheiten von jeweils 40g Albumin verabreicht. Die unmittelbar albuminassoziierten Nebenwirkungen während dieses Beobachtungszeitraums waren äußerst gering.

In einer Untersuchung an ca. 7000 intensivpflichtigen Patienten wurde die Gabe von HA 4% mit der Gabe von Kristalloiden verglichen (SAFE Studie [18]). Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HA-Gruppe im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe.

5.7 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Einzigste substanzspezifische Kontraindikation für Albumin ist eine bekannte Allergie gegen HA (beziehungsweise dem Lösungsmittel). Da die Gabe von Albumin (z.B. zum Ausgleich einer Hypovolämie) grundsätzlich auch eine gleichzeitige Gabe von Volumen beinhaltet, stellen hypervolämische Zustände eine Kontraindikation dar. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit stark eingeschränkter kardialer Funktion geboten. Wie für alle Volumenersatzmittel gelten daher auch für HA generell folgende Kontraindikationen:

- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Lungenödem
- Verdünnungshypokoagulopathie

5.8 Dokumentation

Für Humanalbumin besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

5.9 Literatur

- [1] Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O: Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10, 5-10 (1998)
- [2] Angeli P, Violpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al.: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 29, 1690-1697 (1999)
- [3] Avorn J, Patel M, Levin R, Winkelmayr WC: Hetastarch and bleeding complications after coronary artery surgery. *Chest* 124, 1437-1442 (2003)
- [4] Boldt J, Knothe C, Schindler E, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G: Volume replacement with hydroxyethyl starch solution in children. *Br J Anaesth* 70, 661-665 (1993)
- [5] Boldt J: Volumensubstitution in der perioperativen Phase unter besonderer Berücksichtigung der Kardiochirurgie. *Infusionsther Transfusionsmed* 24, 92-98 (1997)
- [6] Boldt J, Scholhorn T, Mayer J, Piper S, Suttner S: The value of an albumin-based intravascular volume replacement strategy in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 103, 191-199 (2006)
- [7] Boldt J, Pabsdorf M: Fluid management in burn patients: Results from a European survey – more questions than answers. *Burns* 34 (3), 328-38 (2008)
- [8] Cammu G, Troisi R, Cuomo O, de Hemptinne B, Di Florio E, Mortier E: Anaesthetic management and outcome in right-lobe living liver-donor surgery. *Eur J Anaesthesiol* 19, 93-98 (2002)
- [9] Canver CC, Nichols RD: Use of intraoperative hetastarch priming during coronary bypass. *Chest* 118. 1616-1620 (2000)
- [10] Chien S, Sinclair DE, Dellenback J, et al.: Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules. *Am J Physiol* 207, 518-522 (1964)

- [11] Chong Sung K, Kum Suk P, Mi Ja Y, Kyoung Ok K: Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/0.4) on post-operative bleeding and transfusion requirements in children undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 50, 108-111 (2006)
- [12] Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL jr. et al.: Chemical, clinical and immunologic studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 23, 417 (1944)
- [13] Cope JT, Banks D, Mauney MC, et al.: Intraoperative hetastarch infusion impairs hemostasis after cardiac surgery operations. *Ann Thorac Surg* 63, 78-82 (1997)
- [14] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL: Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 34, 2536-2540 (2006)
- [15] Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Metreau J: Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 36, 374-380 (2002)
- [16] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemme M, Podesta A, et al.: Paracentesis with Dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 14, 310-316 (1992)
- [17] Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, Jimenez W, Bosch J, Arroyo V, et al.: A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 42, 627-634 (2005)
- [18] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350, 2247-2256 (2004)
- [19] Fleck A, Raines G, Hawker F, et al.: Increased vascular permeability. Major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1, 781-783 (1985)
- [20] Garcia-Compean D, Blanc P, Larrey D, Daures JP, Hirtz J, Mendoza E, et al.: Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 1, 29-35 (2002)
- [21] Gentilini P, Casini-Raggi V, diFiori G, et al.: Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 30, 639-645 (1999)
- [22] Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94, 1493-1502 (1988)
- [23] Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R et al.: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111, 1002-1010 (1996)
- [24] Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M, James L, Novak S, Farmer L, Warden GD: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 39, 67-73 (1995)
- [25] Guthrie jr RD, Hines jr C: Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am Coll Gastroenterology* 86, 255-263 (1991)
- [26] Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW: Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD004208 (2004)
- [27] Knutson JE, Deering JA, Hall FW, et al.: Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery. *Anesth Analg* 90, 801-807 (2000)
- [28] Ladegaard-Pedersen HJ: Plasma volume and plasma colloid osmotic pressure. *Scand J Clin Lab Invest* 23, 153-158 (1969)
- [29] Margaron MP, Soni N: Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 53, 789-803 (1998)
- [30] Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33, 1681-1687 (2005)
- [31] Mendez CM, McClainCJ, Marsano LS: Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 20, 314-320 (2005)
- [32] Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al.: The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38, 258-266 (2003)
- [33] Moore KP, Aithal GP: Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 55 [Suppl VI], 1-12 (2006)
- [34] Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al.: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122, 923-930 (2002)
- [35] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC, et al.: Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment

- with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 26, 46-54 (2006)
- [36] Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS: Effect of dextran infusions on protein synthesis by hepatic microsomes. *Am J Physiol* 218, 1108-1112 (1970)
- [37] Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las HD, et al.: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36, 941-948 (2002)
- [38] 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* 32, 239-244 (1973)
- [39] Parving HH, Ranek L, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 37, 643-648 (1977)
- [40] Peltekian KM, Wong F, Liu PP, Logan AG, Sherman M, Blendis LM: Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 92, 394-399 (1997)
- [41] Planas R, Gines P, Arroyo V, Llach J, Panes J, Vargas V, et al.: Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 99, 1736-1744 (1990)
- [42] Qiao R, Siflinger-Birnboim A, Lum H, Tiruppathi C, Malik AN: Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. *Am J Physiol* 265, C439-C446 (1993)
- [43] Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW: Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32, 755-759 (2004)
- [44] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K: Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Intensivmed* 43, 369-384 (2006)
- [45] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al.: Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 32, 142-153 (2000)
- [46] Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al.: Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 12, 1403-1407 (2006)
- [47] Rossign N: Intra- and extravascular distribution of albumin and immunoglobulin in man. *Lymphology* 11, 138-142 (1978)
- [48] SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper J, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 30, 357, 874-884 (2007)
- [49] Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P: Randomized comparative study of hemaccel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 13, 707-713 (1991)
- [50] Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56, 1310-1318 (2007)
- [51] Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316, 961-964 (1998)
- [52] Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Elefteriades JA: Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 123, 1853-1857 (2003)
- [53] So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL: Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76, F43-6 (1997)
- [54] Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, Gonzalez B, Torras X, et al: Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 37, 1147-1153 (2003)
- [55] 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* 18, 152-156 (2003)
- [56] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al: Effects of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 342, 403-409 (1999)

- [57] Standl T: Albumin. In: Boldt J (Hrsg): Volumenersatztherapie. Thieme, Stuttgart 2001, 39-61
- [58] Stoddart PA, Rich P, Sury MRJ: A Comparison of 4.5% human albumin solution and Haemaccel in neonates undergoing major surgery. Paediatr Anaesth 6, 103-106 (1996)
- [59] Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ: Safety of human albumin-serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. Br J Anaesth 91, 625-630 (2003)
- [60] Vincent JL: Resuscitation using albumin in critically ill patients: research in patients at high risk of complications is now needed. BMJ 333, 1029-1030 (2006)
- [61] Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration - a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med 135, 149-164 (2001)
- [62] Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ: Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. Ann Thorac Surg 72, 527-533 (2001)

6 Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate

6.1 Herstellung

Humane Faktorenkonzentrate werden aus großen Plasmapools hergestellt. Außerdem sind rekombinante (gentechnisch hergestellte) humane Faktor-VIII- und Faktor-IX-Konzentrate [8, 36, 56] im Handel.

6.1.1 Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate

Aus Plasma gewonnene Faktor-VIII- sowie Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate werden aus Kryopräzipitaten hergestellt, die außer wenig angereichertem Faktor VIII noch von Willebrand-Faktor enthalten. Weitere Isolierungsschritte erfolgen u.a. entweder durch Immunaффinitäts-Chromatografie, Ionenaustausch-Chromatografie oder durch Fällungsverfahren [1, 10, 26, 44]. Fällung oder Chromatografie führen zu einer Anreicherung an funktionsfähigem vWF [12, 43].

6.1.2 Faktor-IX-Konzentrate

Aus Plasma gewonnene Faktor-IX-Konzentrate werden aus dem Überstand eines Kryopräzipitats und daraus hergestelltem PPSB-Konzentrat gewonnen. Der Faktor IX wird mittels Affinitäts-Chromatografie oder Ionenaustausch-Chromatografie isoliert. Die jüngste Generation der Faktor-IX-Konzentrate enthält fast nur noch den isolierten Faktor IX und hat weitestgehend die frühere Thrombogenität verloren [15, 68].

6.1.3 Rekombinante Faktoren-Konzentrate

Rekombinante Gerinnungsfaktoren werden aus tierischen 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 Herstellungs- sowie Reinigungsschritte machen je Herstellungsverfahren die Verwendung von Plasmaproteinen (z.B. Albumin als Stabilisator) erforderlich. Bei Präparaten der 3. Generation wird im gesamten Herstellungsprozess auf den Zusatz von Plasmaproteinen verzichtet. Die zur Verfügung stehenden Faktor-VIII-Präparate enthalten das natürliche Faktor-VIII-Molekül in voller Länge, ein Präparat besteht aus einem verkleinerten Faktor-VIII-Molekül ohne die B-Domäne. Weiterhin steht ein rekombinantes Faktor-IX-Präparat zur Verfügung.

6.1.4 Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat

Aus Plasma gewonnenes aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat 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) [8, 33, 58].

6.1.5 Qualitätskriterien

Die Qualität eines hämostyptisch wirksamen Faktoren-Konzentrates [24, 26, 31, 35, 43, 49, 60] wird bestimmt von dem Ausgangsmaterial, dem Isolierungs- bzw. Herstellungsverfahren, der Gerinnungsaktivität, dem Reinheitsgrad des Konzentrates (spezifische Aktivität, zusätzliche Proteinverunreinigungen), dem Virusinaktivierungsverfahren, der Immunogenität und der Art der Stabilisatoren.

6.2 Wirksame Bestandteile

6.2.1 Faktor-VIII-Konzentrate

Faktor-VIII-Konzentrate enthalten hoch gereinigten Gerinnungsfaktor VIII (Faktor VIII:C, d.h. Faktor-VIII-clotting-activity) in hoher Konzentration [10, 33, 43].

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

Diese Konzentrate enthalten Faktor VIII sowie hämostyptisch wirksamen von Willebrand-Faktor (vWF), insbesondere dessen hochmolekularer Multimere [12, 25].

6.2.3 Faktor-IX-Konzentrate

Faktor-IX-Konzentrate enthalten Faktor IX in hoher Konzentration [15, 61].

6.2.4 Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat

Dieses Konzentrat enthält die standardisierte Faktor-XIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (Factor-Eight-Inhibitor-Bypassing-Activity), die aus den aktivierten und nicht aktivierten Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes besteht [8].

6.2.5 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 [10, 11]. Neue Präparate verzichten auf Albuminzusatz. Die Funktion eines Stabilisators für den Faktor VIII kann auch von dem vWF übernommen werden; manche Präparate enthalten kleine Mengen Heparin. Der Reinheitsgrad eines Faktorenkonzentrates wird als spezifische Aktivität in Einheiten des wirksamen Faktors/mg Gesamtprotein angegeben. Die spezifische Aktivität liegt bei den heutigen Faktor-VIII-Konzentraten zwischen 10 und 100 E Faktor VIII/mg Protein, ohne Albumin als Stabilisator z.T. über 2000 E/mg. Die spezifische Aktivität der Faktor-IX-Konzentrate liegt über 200 E/mg [15]. Einige Faktor-IX-Konzentrate enthalten zusätzlich Antithrombin und/oder Heparin.

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

6.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

6.3.1 Faktor VIII

Faktor VIII ist ein Akutphasenprotein, das vorwiegend in der Leber gebildet wird. Es ist der Cofaktor der Serinprotease Faktor IXa, die im intrinsischen System der Gerinnung den Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Faktor VIII wird durch Thrombin

aktiviert und durch aktiviertes Protein C inaktiviert. Die Faktor-VIII-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 Prävalenz wird mit 1:5000 Knabengeburtungen angegeben.

Die Hämophilie A wird in 3 Schweregrade eingeteilt:

- Die schwere Hämophilie A mit einer Faktor-VIII-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) [3, 44].
- Die mittelschwere Hämophilie A ist durch eine Restaktivität von > 1- 5% definiert. Die Blutungsbereitschaft ist hierbei weniger ausgeprägt, bei Restaktivitäten > 2% treten Gelenkblutungen nur selten auf.
- Die milde Hämophilie A hat eine Faktor-VIII-Restaktivität von > 5- 15%, die Subhämophilie A von 15-50%. Die Blutungsneigung wird hierbei oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen manifest.

Bei Entwicklung von Alloantikörpern gegen den therapeutisch verabreichten Faktor VIII kann bei der Hämophilie A eine Hemmkörperhämophilie (mittlere Inzidenz 25%) entstehen [2, 29, 48]. Die sehr seltene spontane Hemmkörperhämophilie entsteht durch Autoantikörper bei primär gerinnungsnormalen Personen [32].

Die biologische Halbwertszeit von Faktor VIII beträgt 8-12 Stunden. Einen erhöhten Faktor-VIII-Bedarf bzw. eine verkürzte Halbwertszeit findet man z.B. bei frischen großen Wundflächen, bei erhöhtem Faktorenverlust infolge persistierender Blutung, bei Infektionen, Hyperthyreosen und im Säuglings- und Kleinkindalter [44].

Die Pharmakokinetik und die klinische Wirksamkeit der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Plasmakonzentrate.

6.3.2 von Willebrand-Faktor (vWF)

Der vWF ist ein hochmolekulares, adhäsives Glykoprotein mit einer multimeren Struktur (Molekulargewicht 500-20.000 KD). Er wird in den Endothelzellen und den alpha-Granula der Plättchen gebildet und erfüllt mehrere Funktionen [12, 46, 52]:

- Bei der primären Hämostase verbindet der vWF die Thrombozyten mit den Kollagen des Subendothels [25]. Die Aktivität des von Willebrand-Faktors kann daher als Kollagenbindungsaktivität gemessen werden.
- Er ist an der Plättchenaggregation beteiligt über die Anhaftung an Plättchenmembranrezeptoren. Diese Plättchenaggregation kann in vitro durch das Antibiotikum Ristocetin herbeigeführt werden. Die Aktivität des von Willebrand-Faktors wird daher als Ristocetin-Cofaktor bezeichnet und mittels Ristocetin-Zusatz zum plättchenreichen Plasma gemessen.
- Der vWF bildet mit dem Faktor VIII einen Komplex und verzögert so dessen Abbau im Plasma. In Abwesenheit des vWF ist die Halbwertszeit des Faktor VIII im Plasma drastisch verkürzt.

Die biologische Halbwertszeit des von Willebrand-Faktors beträgt 6-12 Stunden. Die Infusion, Subkutan-Injektion oder nasale Applikation des Vasopressin-Analogons DDAVP (Desmopressin) setzt von Willebrand-Faktor und Faktor VIII aus körpereigenen Speichern frei und führt zu einem Anstieg auf das ca. Dreifache des Ausgangswertes im Plasma. DDAVP wird daher beim milden von Willebrand-Syndrom Typ 1 und bei der milden Hämophilie A als Hämostyptikum auch für kleinere Blutungen oder operative Eingriffe eingesetzt [12, 38].

Das von Willebrand-Syndrom wird in drei Typen eingeteilt [53]:

- Bei Typ 1 sind die Konzentrationen des von Willebrand-Faktors, seine Aktivität und der Faktor VIII gleichermaßen auf 10--50% vermindert.

- Bei Typ2 ist die Plasmakonzentration der von Willebrand-Moleküle normal bis leicht vermindert, aber die Funktion charakteristisch gestört. Der Typ 2 wird in mehrere Subtypen unterschieden. Am häufigsten ist der Typ 2a mit Fehlen der groß- und mittel-molekularen Multimere. Der Typ 2b ist durch vermehrte Bindungsfähigkeit des von Willebrand-Faktors an den Glykoproteinkomplex Ib der Thrombozyten charakterisiert und kann daher mit einer Thrombozytopenie einhergehen. Die Anwendung von DDAVP kann diese verstärken. Engmaschige Kontrollen der Thrombozytenwerte sind daher erforderlich. Der seltene Typ 2M beschreibt eine reduzierte plättchenabhängige Funktion bei normaler Multimerenverteilung mit abberantem Tripletmuster. Beim ebenfalls seltenen Typ 2N ist die Faktor-VIII-Bindungsfähigkeit des von Willebrand-Faktors gestört, sodass in der Diagnostik eine milde Hämophilie A vorgetäuscht werden kann [59]. Typ 2N erfordert eine Therapie mit Faktor VIII/von Willebrand-Faktor-Konzentrat.
- Bei Typ3 fehlt der von Willebrand-Faktor, Faktor VIII:C ist auf wenige Prozent reduziert.

Das angeborene von Willebrand-Syndrom Typ 1 ist das häufigste Blutungsleiden (von Willebrand-Faktor-Konzentrationen zwischen 25-50%, leichte Form, Prävalenz 1:100 der Normalbevölkerung). Typ 3 hat eine Prävalenz von ca. 1:100.000 [52]. Ein erworbenes von Willebrand-Syndrom beobachtet man bei bestimmten Medikamenten (z.B. Valproinsäure), bei lymphoproliferativen, seltener bei myeloproliferativen Erkrankungen, bei monoklonalen Gammopathien, bei Hypothyreosen und bei bestimmten Herzfehlern [46].

6.3.3 Faktor IX

Der Faktor IX ist das Proenzym der Serinprotease Faktor IXa, die in Gegenwart des Cofaktors VIII den Faktor X aktiviert. Faktor IX wird in der Leberzelle gebildet. Er gehört zum Prothrombinkomplex und benötigt somit zu seiner Synthese Vitamin K. Die Faktor-IX-Bildung wird von einem Gen auf dem X-Chromosom kodiert. Die Halbwertszeit des Faktors IX beträgt 20-24 Stunden. Die Faktor-IX-Aktivität ist bei der Hämophilie B vermindert. Die Blutungsgefährdung korreliert mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung. Die Einteilung in Schweregrade entspricht derjenigen der Hämophilie A [58]. Die Prävalenz der Hämophilie B beträgt 1:30.000 Knabengeburt. Die Prävalenz einer Hemmkörper-Hämophilie beträgt bei der Hämophilie B ca. 0,5%.

Die Recovery des rekombinanten Faktor IX scheint um ca. 40-50% geringer als die des Plasmafaktors zu sein. Die Halbwertszeit ist identisch [27, 54].

6.3.4 Aktivierter Prothrombinkomplex

Aktiviertes PPSB (FEIBA) kommt in vivo nicht vor. Der Einfluss auf die Blutstillung ist erkennbar an verkürzten Gerinnungszeiten von globalen Testen wie der APTT und der r-Zeit im Thrombelastogramm. Es besteht jedoch keine quantitative Korrelation zur klinischen Wirksamkeit [8, 33].

6.3.5 Rekombinanter aktivierter FVII (rFVIIa)

s. Kap. 7

6.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

6.4.1 Lagerung

Grundsätzlich müssen die Gerinnungsfaktorkonzentrate lichtgeschützt gelagert werden. Standardtemperatur für die Aufbewahrung der Konzentrate ist die Kühlschranktemperatur

zwischen 2° C bis 8° C. Einige Gerinnungsfaktorkonzentrate können für einen begrenzten Zeitraum oder über die gesamte Laufzeit bei bis zu 25° C bzw. 30° C aufbewahrt werden. Für einige Konzentrate wurde die Stabilität der Gerinnungsfaktoren nach Auflösen über bis zu 12 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung jedoch sofort nach Herstellung verwendet werden. Auf die jeweiligen Gebrauchsinformationen/Fachinformationen wird verwiesen.

6.4.2 Packungsgrößen

Übliche Packungsgrößen sind bei:

Faktor VIII:

250/500/1000/1500/2000 IE/Packung

Faktor VIII/von Willebrand-Faktor:

450/900 bzw. 500/1000 IE/Packung

Faktor IX:

200/600/1200 IE/Packung bzw.

250/500/1000 IE/Packung bzw.

300/600/1200 IE/Packung bzw.

500/1000 IE/Packung

Aktiviertes PPSB (FEIBA):

500/1000 IE/Packung.

6.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

6.5.1 Allgemeines

Die betreffenden Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden zur Behandlung der Hämophilie A oder B oder des von Willebrand-Syndroms verwendet. Die folgenden Empfehlungen basieren auf den Konsensusempfehlungen [14, 37, 61, 62, 63] und Übersichtsarbeiten zur Hämophiliebehandlung [7, 17, 26, 47, 58, 63].

Entscheidend sowohl für die Indikation als auch für die 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:
 - 1. das Patientenkollektiv
 - Lebensalter (z.B. Kleinkinder und Säuglinge benötigen wegen des höheren Plasmavolumens eine höhere Dosis/kg KG),
 - Vorgeschichte,
 - Schweregrad,
 - Hemmkörperbildung,
 - individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit,
 - Nebenwirkungen der Therapie,
 2. die klinische Situation
 - Häufigkeit und Ort der Blutung,
 - jeweiliger Zustand der Gelenke,
 - Begleiterkrankungen (Leberleiden, insbesondere HCV und HBV; HIV),
 - Behandlungsanlass,
 - 3. soziale Situation, Patientenwille sowie ärztliche Erfahrung.

Die bei den nach Auflistung der einzelnen Indikationen und Kontraindikationen angegebenen Dosierungsempfehlungen sind mittlere Dosierungen der Initialdosis, die sich im Einzelfall nach den genannten Zielen und Kriterien auszurichten haben.

| | |
|---|-------------|
| Die Behandlung soll grundsätzlich in einem Hämophiliezentrum (sog. „Comprehensive Care Centre“) oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen [62, 63, 66]. | 1 C+ |
|---|-------------|

Der gemeinsame Bundesausschuss hat eine Richtlinie für die ambulante Behandlung von Hämophilie-Patienten im Krankenhaus nach § 116b SGB V erlassen, welche die anbietenden diagnostischen und therapeutischen Prozeduren sowie die sächlichen und personellen Anforderungen an ein Hämophiliezentrum festlegt (Bundesanzeiger Nummer 73 Seite 4003 vom 18.04.2007, siehe auch <http://www.g-ba.de>).

6.5.2 Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten

Behandlungsmodalitäten:

| | |
|--|-------------|
| Eine Behandlung bei Bedarf soll bei spontanen oder traumatischen Blutungen jeglicher Lokalisation erfolgen, wenn sie ein minimales Ausmaß (z.B. kleiner Hautblutungen) übersteigen [40, 57]. | 1 C+ |
| Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung soll vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie in Form der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung erfolgen mit dem Ziel, eine hämophile Arthropathie zu vermeiden [23, 30, 41, 51, 67, 69]. | 1 A |
| Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung kann im Erwachsenenalter individuell fortgeführt werden, um die späte Ausbildung von Arthropathien zu vermeiden [3, 18, 23, 50]. | 2 C+ |
| Eine blutungsvorbeugende Behandlung soll bei operativen Eingriffen erfolgen. | 1 C+ |
| Eine zeitlich befristete blutungsvorbeugende Behandlung sollte bei besonderen körperlichen und psychischen Belastungen (z.B. Rehabilitation, Examen) erfolgen [61, 63]. | 1 C |

- Faktor-VIII-Konzentrate werden gegeben bei Verminderung der Faktor-VIII-Aktivität bei Hämophilie A und erworbener Hemmkörper-Hämophilie gegen Faktor VIII.
- Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate werden gegeben bei Mangel oder Defekt des von Willebrand-Faktors beim angeborenen oder erworbenen von Willebrand-Syndrom, Faktor-VIII-Mangel und erworbener Hemmkörper-Hämophilie, je nach Zulassung.
- Faktor-IX-Konzentrate werden gegeben beim Faktor-IX-Mangel bei Hämophilie B.
- Aktiviertes PPSB- und rekombinantes Faktor-VIIa-Präparat werden vorwiegend zur Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern gegen Faktor VIII gegeben [8].
- Die Substitutionstherapie kann durch lokale Maßnahmen (z.B. mechanischer Druck, Applikation von Antifibrinolytika, Fibrinkleber) unterstützt werden.

6.5.3 Dosierung, Art der Anwendung

Übersichten zur Dosierung der Substitutionstherapie bei Hämophilie A und B sowie dem von Willebrand-Syndrom wurden in den letzten Jahren mehrfach publiziert [17, 26, 33, 43, 44, 61, 63], gleichwohl sind Dosisfindungsstudien kaum bekannt. Die Dosisempfehlungen beruhen im Wesentlichen auf dem Konsensuspapier zur Hämophiliebehandlung in Deutschland, Update 1999 [63].

Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wird in 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 E/kg KG führt zum Anstieg des jeweiligen Faktors im Plasma um 1-2%. |
|--|

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 E/kg KG des Faktorenkonzentrates rechnen und dementsprechend ggf. niedriger dosieren.

Während Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A fast ausschließlich Faktor-VIII-Konzentrate benötigen, können viele Patienten mit milder Hämophilie A oder von Willebrand-Syndrom Typ 1, abgesehen von bedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit DDAVP behandelt werden. Vor DDAVP-Gabe ist ein Test auf Ansprechbarkeit indiziert [22, 38, 54, 59].

- Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden grundsätzlich im Bolus langsam i.v. injiziert.
- Aufgrund der guten Stabilität heutiger Faktorenkonzentrate ist zum Erreichen eines gleichmäßigen Plasmaspiegels *in vielen klinischen Situationen eine kontinuierliche Infusion* möglich. Dadurch kann eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit erreicht werden, jedoch wird insbesondere die Möglichkeit einer vermehrten Hemmkörperbildung gegen den zugeführten Faktor bei kontinuierlicher Infusion diskutiert [9].
- Die Dosisempfehlungen geben die Spannbreite der üblichen Initialdosis an. Die weitere Dosierung wird durch die jeweilige klinische Situation bestimmt. Sie kann mit Hilfe der Halbwertszeit abgeschätzt und durch Faktorenbestimmung überprüft werden. Zahlreiche Blutungen (z.B. Gelenkblutungen, Epistaxis) können mit 1-2 Injektionen erfolgreich behandelt werden, sofern die Injektionen früh und in ausreichender Dosierung erfolgen.

6.5.3.1 Substitution im Kindesalter bei Hämophilie A, B oder von Willebrand-Syndrom

Dauerbehandlung zur Erreichung der unter 6.5.1 angegebenen Therapieziele [33, 58]:

- Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen [62, 71].
- Beginn nach ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen
- Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation und Alter

| | |
|--|------------|
| Mittlere Dosis: 20-30 E/kg KG mindestens dreimal/Woche. Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche [23, 30, 41, 51, 58, 62, 67, 69]. | 1 A |
|--|------------|

Bei ausschließlicher Bezug auf klinische Studien ergibt sich aufgrund des allgemeinen internationalen Konsensus in Bezug auf die prophylaktische Dauertherapie bei Kindern mit Hämophilie eine Klassifikation der Empfehlung als 1 A [41, 62]. Weiterhin offen sind jedoch die genaue Dosierung der Faktorengabe, der Beginn und die Dauer der Therapie.

Behandlung bei Bedarf im Kindesalter:

- Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation

- Dauer: bis zum Abklingen der blutungsbedingten Symptomatik
- Durch kontinuierliche Infusion ist eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit möglich.

➤

Tab. 6.5.3.1: Behandlung bei Bedarf im Kindesalter: mittlere Initialdosis

| Indikation | Mittlere Initialdosis E/kg KG |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Gelenk- und Muskelblutungen | 30-40 |
| lebensbedrohliche Blutung | 80-100 |
| Operationen | 80-100 |
| -bei großen Wundflächen, z.B. TE | 50-100 |
| -bei kleinen Wundflächen | |

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.

Die meisten Kinder mit milder Hämophilie oder von Willebrand-Syndrom Typ 1 können ab dem 4. Lebensjahr, abgesehen von bedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem synthetischen Vasopressin-Analogen DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG oder als Nasenspray (Dosierung siehe Fachinformation) behandelt werden [38, 46, 58]. Wegen der Gefahr der Hyponatriämie und zerebraler Krampfanfälle ist die Anwendung bei Kleinkindern (< 4 Jahren) nicht indiziert.

Bedrohliche Blutungen bei von Willebrand-Syndrom Typ 1 oder bei von Willebrand-Syndrom Typ 2 und Typ 3 werden mit Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrat behandelt. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Situation.

| | |
|---|------------|
| Vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei schwerem von Willebrand-Syndrom Typ 1 oder bei von Willebrand-Syndrom Typ 2 und Typ 3 sollte Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrat gegeben werden. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Situation [4, 20, 21, 42, 45]. | 1 C |
|---|------------|

6.5.3.2 Substitution im Erwachsenenalter bei Hämophilie A, B oder von Willebrand-Syndrom

Die Behandlung der mittelschweren Hämophilie erfolgt in der Regel bei Bedarf. Die Indikation zur Dauerbehandlung ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation. Vorgehen und Dosierung wie bei schwerer Hämophilie.

| | |
|--|------------|
| Die meisten Patienten mit milder Hämophilie A oder von Willebrand-Syndrom Typ 1 sollten, abgesehen von bedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem synthetischen Vasopressin-Analogen DDAVP (Desmopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG oder als Nasenspray (Dosierung siehe Fachinformation) behandelt werden [38]. Bedrohliche Blutungen bei von Willebrand-Syndrom Typ 1 oder bei von Willebrand-Syndrom Typ 2 und Typ 3 sollten mit Faktor-VIII-/von Willebrand Faktor-Konzentrat behandelt werden. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der individuellen klinischen Situation. Vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei schwerem von Willebrand-Syndrom Typ 1 oder bei von Willebrand-Syndrom Typ 2 und Typ 3 sollte ebenfalls Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrat gegeben werden. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der individuellen klinischen Situation. [20, 21, 42, 45] | 1 C |
|--|------------|

| | |
|--|---|
| Zur Behandlung bei Bedarf werden die folgenden Dosierungen empfohlen (Dosisfindungsstudien sind nicht hinreichend publiziert [57]. Die Dosisempfehlungen beruhen im Wesentlichen auf dem Konsensuspapier zur Hämophiliebehandlung in Deutschland, Update 1999 [63]): | 1 C+ |
| Indikation/Blutungstyp | Mittlere Initialdosis (E/kg KG)* |
| Gelenkblutungen/Muskelblutungen | 20-40 |
| lebensbedrohliche Blutung | 50-80 |
| Weichteilblutungen | |
| -bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z.B. Hirnblutungen, Zungenbiss, Carpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkel-, Waden-, Muskelblutungen) | 40-60 |
| -kleinere Haut- und Muskelblutungen | 15-30 |
| Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen | |
| -gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen | 30-60 |
| -Epistaxis | 20-40 |
| -Hämaturien | 20-40 |
| Operationen | 50-80 |
| -Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomie | 25-40 |
| -Operationen mit kleinen Wundflächen (z.B. Zahnextraktionen, Herniotomie) | |

* (orientierende Spannbreite)

| | |
|---|-------------|
| <p>Eine Dauerbehandlung kann durchgeführt werden [3, 17, 18, 23, 50, 61, 63]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Rezidivblutungen mit der Gefahr irreversibler Schäden, • individuell, um die Ausbildung von späten Arthropathien zu vermeiden, • bei besonderer körperlicher und psychischer Belastung, • bei Rehabilitation <p>Mittlere Dosis: 20-30 E/kg KG mindestens dreimal/Woche</p> <p>Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche [58].</p> <p>Individuelle Anpassung und Erhaltungstherapie je nach klinischer Situation erforderlich.</p> <p>Dauer: bis zu mehrwöchiger Rezidivfreiheit bzw. Wegfallen der auslösenden Indikationsstellung.</p> <p>Durch kontinuierliche Infusion über mehrere Tage ist eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit möglich.</p> | 2 C+ |
|---|-------------|

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

Allgemein

Die Empfehlungen dieses Abschnitts beruhen auf folgenden Publikationen: [8, 16, 61, 63].

Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)

➤ Low Responder (< 5 Bethesda-Einheiten, BE bzw. Möglichkeit des Überspielens mit Faktor-VIII-Konzentrat):

| | |
|--|-------------|
| a) Faktor VIII soll hoch dosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor-VIII-Spiegel verabreicht werden [5, 28]. | 1 C+ |
| b) Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA) soll als Initialdosis bis 100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis bis 100 E/kg KG zweimal täglich verabreicht werden [6, 19, 28, 65]. | 1 A |
| c) Alternativ soll rekombinanter Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe (s. Kap. 7.4) angewendet werden [6, 28]. | 1 C+ |

➤ **High Responder (> 5 BE):**

| | |
|---|-------------|
| a)Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA) soll mit einer Initialdosis bis 100 E/kg KG und einer Erhaltungsdosis bis 100 E/kg KG zweimal/Tag verabreicht werden [6, 19, 28, 65]. | 1 A |
| b)Alternativ soll rekombinanter Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe (s. Kap. 7.4) gegeben werden [6, 28, 34, 39, 55, 64, 70, 64]. | 1 C+ |
| c)Bei Notfällen und Versagen von a) und b) sollte eine Immunadsorptionsapherese erwogen werden [13]. | 1 C |

Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz

Kinder:

| | |
|--|-------------|
| Low Responder (< 5 BE): Auch ohne klinische Symptomatik könnte Faktor-VIII-Konzentrat dreimal/Woche, Dosis: 50–100 E/kg KG, bis normale Recovery und Halbwertszeit erreicht wird, gegeben werden. Hemmkörperkontrolle ein- bis zweimal wöchentlich erforderlich, danach Dauerbehandlung [5, 28]. | 2 C |
| High Responder (> 5 BE): Faktor-VIII-Konzentrat, Dosis: 100–200 E/kg KG soll zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich [5, 6, 28]. | 1 C+ |
| Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt ein Abbruch in der Regel nach einem Jahr. | 2 C |

Die Blutungsbehandlung während der Hemmkörperelimination kann ebenso mit rFVIIa (initial 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe) erfolgen.

Erwachsene:

| | |
|--|------------|
| Low Responder (< 5 BE): Eine Eliminationstherapie wird in der Regel nicht empfohlen bei Dauerbehandlung Faktor-VIII-Konzentrat, 50 E/kg KG dreimal/Woche [5, 28] | 2 C |
| High Responder (> 5 BE): Faktor-VIII-Konzentrat 100 bis 150 E/kg KG sollte zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich [5, 6, 28]. | 1 C |
| Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt der Abbruch der Behandlung in der Regel nach einem Jahr. | 2 C |

Die Blutungsbehandlung während der Hemmkörperelimination kann ebenso mit rFVIIa (initial 90 µg/kg KG oder 270 µg/kg KG als Einzelgabe) erfolgen.

6.5.4 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- Bei zutreffender Indikationsstellung sind Kontraindikationen für Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate und Faktor-IX-Konzentrate nicht bekannt.
- Bei Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravasalen Gerinnung) besteht die Gefahr, dass durch aktiviertes PPSB-Präparat (FEIBA) bzw. rekombinantes Faktor-VIIa-Präparat der Prozess verstärkt werden kann. Bei vermuteter oder

nachgewiesener koronarer Herzkrankheit sowie bei akuten Thromboembolien sollten diese nur bei lebensbedrohlichen Blutungen injiziert werden.

6.6 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

6.7 Dokumentation

Für Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/vWF-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate und Aktivierte Prothrombin-Konzentrate besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

6.8 Literatur

- [1] Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ et al: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated Factor VIII. *N Engl J Med* 275, 471-475 (1966)
- [2] Addiego J, Kasper C, Abildgaard CF et al: Frequency of inhibitor development in hemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 342, 462-464 (1993)
- [3] Aledort LM, Haschmeyer R, Petterson H and the Orthopaedic Outcome Study Group: A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 236, 391-399 (1994)
- [4] Allen GC, Armfield DR, Bontempo FA, Kingsley LA, Goldstein NA, Post JC: Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, May 125(5), 547-51 (1999)
- [5] Astermark J, Morado M, Rocino A, van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A, Mantovani L, Garrido RP, Schiavoni M, Villar A, Windyga J, EHTSB: Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 12, 363-371 (2006)
- [6] Astermark J, Rocino A, Von Depka M, Van Den Berg HM, Gringeri A, Mantovani LG, Morado M, Garrido RP, Schiavoni M, Villar A, Windyga J, EHTSB: Current use of bypassing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 13, 38-45 (2007)
- [7] Barthels M: Substitutionstherapie der schweren Hämophilie A: Analysen des Behandlungserfolges und Kriterien der Erfolgsbeurteilung. In: Landbeck G, Marx R, 14. Hämophilie-Symposium Hamburg 1983. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York, 301-312 (1986)
- [8] Barthels M: Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa in the Treatment of bleeding episodes in patients with factor VIII- and IX-Inhibitors. *Thromb Res* 95, 31-38 (1999)
- [9] Batorova A, Martinowitz U: Continuous infusion of coagulation factors: current opinion. *Curr Opin Hematol*, Sep 13(5), 308-15 (2006)
- [10] Beeser H: Characterization of highly purified factor VIII products. *Ann Hematol* 63, 126-130 (1991)
- [11] Berntorp E: Die Auswirkungen einer Substitutionstherapie auf das Immunsystem von Blutern. *Haemostaseologie* 14, 74-80 (1994)
- [12] Berntorp E: Plasma product treatment in various types of von Willebrand disease. *Haemostasis* 24, 289-297 (1994)
- [13] Berntorp E: Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents: extracorporeal immunoadsorption, FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia* 12 Suppl 6, 62-65 (2006)
- [14] Berntorp E: Guidelines on treatment of haemophilia in Sweden. *Haemophilia* 4, 425-426 (1998)
- [15] Berntorp E, Björkman S, Carsson M et al: Biochemical and in vivo properties of high purity factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 70, 768-773 (1993)
- [16] Brackmann HH, Gormsen J: Massive Factor VIII Infusion in hemophilic patients with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet* II, 933 (1977)

- [17] Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg HJ, Hammerstein U: Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 22, 251-258 (1992)
- [18] Carcao MD, Aledort L: Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 18, 101-113 (2004).
- [19] 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*, Jun 9(3), 241-4 (1979)
- [20] Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM: Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia*, Mar 6(2), 71-7 (2000)
- [21] Federici AB, Baudo F, Caracciolo C, Mancuso G, Mazzucconi MG, Musso R, Schinco PC, Targhetta R, Mannuccio Mannucci P: Clinical efficacy of highly purified, doubly virus-inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease: a retrospective clinical study. *Haemophilia*, Nov 8(6), 761-7 (2002)
- [22] Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, Lethagen S, Nitu I, Ludwig G, Hilbert L, Mannucci PM: Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study 1. *Blood* 103, 2032-2038 (2004)
- [23] Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, De Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg HM: Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*, Nov 8(6) 745-52 (2002)
- [24] Fricke WA, Lamb MA: Viral safety of clotting factor concentrates. *Semin Thromb Haemost* 19, 54-61 (1993)
- [25] Fuchs B., Fisseau C, Kannicht C: Von Willebrand Factor (VWF)-Binding to Collagen III Under Physiological Flow Conditions and VWF-Mediated Platelet Binding. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 5, Suppl. 1, 199 (2007)
- [26] Gill JC: Therapy of factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemostas* 19, 1-12 (1993)
- [27] Goldsmith BJC et al: Clinical study comparing the factor IX recovery of a plasma derived and a recombinant factor IX concentrate (Mononine vs. Benefix) in previously treated subjects with moderate or severe hemophilia. *Blood* 94, Suppl.1, 238a (1999)
- [28] Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres: Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, Nov 11(6), 611-9. Review (2005)
- [29] Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H: Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 109, 4648-4654 (2007)
- [30] Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ: Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis - a meta-analysis. *Haemophilia*, May 9(3), 251-60 (2003)
- [31] Gürtler L: Nebenwirkungen der Substitutionstherapie. *Haemostaseologie* 14, 55-59 (1994)
- [32] Huhmann I, Lechner K: Spontane Faktor VIII-Inhibitoren. *Hämostaseologie* 16, 164-170 (1996)
- [33] Kasper CK, Costa e Silva M: Registry of Clotting Factor Concentrates. *World Federation of Hemophilia* No. 6 (September 1998)
- [34] Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardttsen E, Abrams ZS, Kenet G; NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators: 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* 95, 600-605 (2006)
- [35] Lechner K: Antikörperbildung, die derzeit gravierendste Komplikation der Substitutionstherapie bei Hämophilie. In: Scharrer I, Schramm W (Hrsg.): 26. Hämophilie Symposium Hamburg 1995. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 61-67 (1999)
- [36] Lechner K: Indikation und Anwendung von rekombinanten Gerinnungsfaktoren (Faktoren VIIa, VIII, IX). Paul-Martini-Stiftung (1998)
- [37] Ludlam CA: Haemophilia Care within the United Kingdom. *Haemophilia* 4, 427-428 (1998)

- [38] Lusher JM: Response to 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin in von Willebrand Disease. *Haemostasis* 24, 276-284 (1994)
- [39] Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM: A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. *Haemophilia*, Nov 4(6), 790-8 (1998)
- [40] Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL; ReFacto Phase 3 Study Group: The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, Jan 9(1), 38-49 (2003)
- [41] Manco-Johnson MJ et al: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in Boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357(6), 535-544 (2007)
- [42] Mannucci PM, Vicente V, Alberca I, Sacchi E, Longo G, Harris AS, Lindquist A: Intravenous and subcutaneous administration of desmopressin (DDAVP) to hemophiliacs: pharmacokinetics and factor VIII responses. *Thromb Haemost*, Dec 18, 58(4), 1037-9 (1987)
- [43] Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F: Comparison of Four Virus-Inactivated Plasma Concentrates for Treatment of Severe von Willebrand-Disease: A Cross Over Randomized Trial. *Blood* 79, 3130-3137 (1992)
- [44] Mannucci PM: Moderne Therapieformen zur Behandlung von Hämophilie. *Haemostaseologie* 14, 60-68 (1994)
- [45] Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, Retzius AD, Kapelan BA, Schwartz RS, Kessler C; Alphanate Study Group: Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood*, Jan 15, 99(2), 450-6 (2002)
- [46] Montgomery RR, Collier BS: Von Willebrand Disease. In: Hemostasis and Thrombosis. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.), 3rd Edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 134-168 (1994)
- [47] Nilsson IM: Experiences with Prophylaxis in Sweden. *Semin Hematology* 30 Suppl. 2, 16-19 (1993)
- [48] Oldenburg J, Pavlova A: Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* 12 Suppl 6, 15-22 (2006)
- [49] Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG: A Higher than Expected Incidence of Factor VIII Inhibitors in Multitransfused Haemophilia A Patients Treated with an Intermediate Purity Pasteurized Factor VIII Concentrate. *Thrombos Haemost* 69, 115-118 (1993)
- [50] Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Zwart-van Rijkom JE, Willemsse J, Rosendaal FR: Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood* 104, 3494-3500 (2004)
- [51] Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T: Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*, Jan 8(1), 44-50 (2002)
- [52] Ruggeri ZM: Pathogenesis and Classification of von Willebrand Disease. *Haemostasis* 24, 265-275 (1994)
- [53] Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev J, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schneppenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB; Working Party on von Willebrand Disease Classification: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 4 2103-2114 (2006)
- [54] Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A: Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 6, 1-10 (2000)
- [55] Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM: A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 4, 367-371 (2006)
- [56] Scharrer I: Rekombinante Faktor VIII-Konzentrate. *Haemostaseologie* 14, 69-73 (1994)
- [57] Schimpf K, Fischer B, Rothmann P: Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J Haematol Suppl*, 30, 79-80 (1977)

- [58] Schimpf K: Therapie der Hämophilien. *Haemostaseologie* 14, 44-54 (1994)
- [59] Schneppenheim R, Budde U: Von Willebrand-Syndrom und von Willebrand Faktor. Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie. Unimed Verlag, Bremen, London, Boston 2006
- [60] Schramm W: Experience with Prophylaxis in Germany. *Semin Hematol* 30, Suppl 2, 12-15 (1993)
- [61] Schramm W: Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) – Ärztlicher Beirat. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. 11. März 1993. *Haemostaseologie* 14, 81-83 (1994)
- [62] Schramm W: Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use: Conference Proceedings, Wildbad Kreuth 20-22 May 1999.
- [63] Schramm W, Scharrer I: Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliekommission, Update 1999. *Hämophilieblätter* 34, 62-65 (2000)
- [64] Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA: Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost*, Nov 80(5), 773-8 (1998)
- [65] Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijlswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, Sixma JJ: 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*, Sep 24, 305(13), 717-21 (1981)
- [66] Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, Forsyth A, Geraghty S, Hoots K, Abshire T, Curtis R, Forsberg A, Huszti H, Wagner M, White GC 2nd: Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 103, 2467-73 (2004)
- [67] Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, Lindgren A, Berntorp E, Lindgren B. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia*, Sep 9(5), 555-66 (2003)
- [68] Thompson AR: Factor IX Concentrates for Clinical Use. *Semin Thromb Hemostas* 19, 25-36 (1993)
- [69] van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP: Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia*, Mar 8 Suppl 2, 43-6 (2002)
- [70] Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardttsen E, Giangrande PL: Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia*, Jul 10(4), 352-9 (2004)
- [71] Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ: Factor VIII and von Willebrand Factor. *Thromb Haemost* 79, 456-465 (1998)

* vgl. Abschnitt 0.4

* vgl. Abschnitt 0.4

7 Prokoagulatoren

Die nachfolgend besprochenen Faktorenkonzentrate werden meist aus den im Blutplasma zirkulierenden Gerinnungsfaktoren gewonnen. Die gerinnungsfördernden Faktoren heißen Prokoagulatoren. Durch die Aktivierung der Prokoagulatoren entsteht aus Fibrinogen Fibrin. Dieses verfestigt das aus aggregierten Thrombozyten bestehende Primärgerinnsel.

Der Syntheseort der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren ist vorwiegend die Leber. 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.

Der Faktor VII ist in seiner aktivierten Form (rFVIIa) auch als gentechnisch hergestelltes Produkt verfügbar. Für die Faktoren II und X liegen keine Einzelfaktorenkonzentrate vor.

Ferner gibt es bisher in Deutschland keine Hochkonzentrate für die Faktoren V und XI. Bei blutungsrelevanten Mangelzuständen der Faktoren V und XI muss deshalb gefrorenes Frischplasma eingesetzt werden (s. Kap. 4.4.4.5).

Wegen der klinischen Relevanz wird in den folgenden Kapiteln insbesondere in den Abschnitten Fibrinogen- und PPSB-Konzentrat sowie rekombinanter Faktor VIIa auch die Anwendung der Prokoagulatoren bei erworbenem Mangel und Blutungskomplikationen diskutiert. Zum umfassenden Management dieser akut kranken Patienten wird ein aktueller Übersichtsartikel von Mannucci und Levi zur besonderen Beachtung empfohlen [61].

7.1 Fibrinogen

7.1.1 Herstellung, Qualitätskriterien

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

7.1.2 Wirksame Bestandteile

Das einzige in Deutschland im Handel verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil Humanfibrinogen (Anteil des gerinnbaren Proteins > 80%) sowie Humanalbumin als Stabilisator.

7.1.3 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 96-120 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. Fibrinogen ist 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 physiologischerweise auf Werte bis 6 g/L steigen.

7.1.4 Anwendung

7.1.4.1 Angeborener Fibrinogenmangel

Verschiedene kongenitale Varianten und Defekte des Fibrinogens (Hypo- oder Dysfibrinogenämien) sind beschrieben [12, 68]. Die Betroffenen können asymptomatisch sein oder auch eine Thromboseneigung haben. 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 1g/L (bei starker Blutung mindestens 1,5 g/L) aus.

Die kongenitale Afibrinogenämie (das heißt funktionelles Fibrinogen ist nicht nachweisbar) geht mit einer schweren Blutungsneigung einher, sodass in Einzelfällen auch die Indikation zur dauerhaften prophylaktischen Substitution bestehen kann.

Die längste Erfahrung mit der Anwendung von Fibrinogenkonzentrat besteht zur Behandlung oder Verhütung von Blutungen bei angeborenen Fibrinogen-Mangelzuständen [13, 55, 69, 82, 91]. Kontrollierte Studien liegen wegen der Seltenheit und Heterogenität der angeborenen Defekte nicht vor.

7.1.4.2 Erworbener Fibrinogenmangel

Erworbene Fibrinogen-Mangelzustände treten im klinischen Alltag bei Verbrauchs-, Verlust- und Dilutions-Koagulopathien auf [10, 22, 24, 30, 86]. Einen Fibrinogenmangel infolge erhöhten Umsatzes findet man auch bei reaktiven oder therapeutischen Hyperfibrinolyse [83]. 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, bei Verbrennungen und bei Schockzuständen mit massivem Blutverlust oder ausgeprägter Verbrauchskoagulopathie kann es zu ausgeprägten Fibrinogen-Mangelzuständen kommen [26].

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

Ein ausgeprägter Fibrinogenmangel kann bei Massivtransfusionen im Rahmen einer Verlust- und Verdünnungskagulopathie entstehen, da die primäre Substitution mit Kristalloiden, Kolloiden und ggf. Erythrozytenkonzentraten weitestgehend plasmafrei erfolgt. In diesen Situationen fällt Fibrinogen als erster Prokoagulationsfaktor in den kritischen Bereich von 1 g/L. Die anderen Gerinnungsfaktoren und die Thrombozyten fallen erst später, d.h. bei viel größeren Blutverlusten, unter kritische Schwellenwerte [32, 35].

Bei schweren Lebererkrankungen mit eingeschränkter Synthesefunktion liegt meist eine komplexe Synthesestörung fast aller gerinnungsrelevanten Proteine vor [79]. Ohne Absicherung durch Studien wird deswegen bei Blutungen oft die Gabe von gefrorenem Frischplasma (GFP) empfohlen (s. Kap. 4). Ist jedoch bereits infolge eines Blutverlusts ein ausgeprägter Mangel an Faktoren und zellulären Komponenten eingetreten, kann mit großen Volumina GFP allein (1-1,5 L) eine ausreichende Hämostase nicht erreicht werden. Bezüglich Fibrinogen ist zu beachten, dass bei schweren Leberschäden nicht nur ein Fibrinogenabfall, sondern zusätzlich auch eine Dysfibrinogenämie und eine Hyperfibrinolyse auftreten kann. Die kritische Grenze, bei der es zu spontanen Blutungen kommen kann, liegt auch bei diesen Erkrankungen bei ca. 1g/L.

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 asparaginsäurehaltigen 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 Thrombosen (bei dominierendem AT-Mangel) und/oder zu Blutungen (bei dominierendem Fibrinogenmangel) kommen. Zur Vermeidung dieser Komplikationen ist eine Substitution der jeweils fehlenden Gerinnungskomponenten 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, aber sehr schwere Defibrinisierungssyndrome gibt es auch bei Komplikationen in der Schwangerschaft und Geburtshilfe (z.B. bei Uterus-Atonie) [51, 70].

7.1.4.3 Laborbestimmung

Fibrinogen wird von den beiden Übersichtstesten Thromboplastinzeit und PTT mit erfasst. Allerdings ist dabei zu beachten, dass beide Teste 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 Gerinnungs-Analyse-Automaten messen bei mit Kolloiden versetztem Plasma falsch erhöhte Fibrinogenwerte [36]. Reproduzierbar und richtig gemessene Fibrinogenspiegel für den Bereich um und unter 1 g/L müssen in der jeweiligen klinischen Einheit sichergestellt werden (Kalibrierung, Qualitätssicherung).

Zur Abschätzung des Fibrinogenumsatzes und der Fibrinogenbildung kann neben der Fibrinogenmessung die Bestimmung der D-Dimere und/oder eines Thrombelastogramms sinnvoll sein.

7.1.5 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Das Fibrinogenkonzentrat soll bei +4 °C bis +8 °C gelagert werden. Die Haltbarkeitsdauer beträgt 5 Jahre. Die gebrauchsfertige Lösung muss rasch verbraucht werden, da keine Konservierungsmittel enthalten sind.

Fibrinogen: 1 g/50 ml Lösungsmittel oder 2 g/100 ml Lösungsmittel

Als Lösungsmittel ist steriles Wasser für Injektionszwecke zu verwenden.

Anmerkung: Nach Herstellerangaben keine Verdünnung in Glukose oder NaCl-Lsg.

7.1.6 Indikationen

7.1.6.1 Substitution bei angeborenem Mangel [19, 40, 55]:

- vorbeugende ärztlich kontrollierte Dauerbehandlung (Heimselbstbehandlung) 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,

* * vgl. Abschnitt 0.4

- intermittierend prophylaktisch zur Verhütung von Blutungen bei nachgewiesenem Fibrinogenmangel sowie bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien.

Tab. 7.1.6.1: Substitutionstherapie bei angeborenem Fibrinogenmangel

| Defekt | Maßnahme | |
|---|--|------|
| angeborene Hypofibrinogenämie (Fibrinogenspiegel zwischen 0,5 bis 1,5 g/L), angeborene, hämorrhagische - Dysfibrinogenämie | Bei der angeborenen Hypofibrinogenämie soll im Allgemeinen keine Substitutionstherapie erfolgen. Vor operativen oder vor diagnostischen Eingriffen mit erhöhter Blutungsgefahr (z.B. bei Lumbal- und Epiduralpunktionen und Organbiopsien) soll bei einem Fibrinogenspiegel < 1 g/L eine Fibrinogensubstitution erfolgen. Es sind dabei Fibrinogenspiegel von mindestens 1 g/L (bei starker Blutung von mindestens 1,5 g/L) anzustreben | 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 und bis zur Wundheilung in diesem Bereich gehalten werden. In seltenen Fällen kann eine vorbeugende Dauerbehandlung erforderlich werden. | 1 C+ |

7.1.6.2 Substitution bei erworbenem Mangel

Klinische Eckpunkte:

- Die kritische Grenze, bei der spontane Blutungen auftreten können, liegt bei Werten < 1 g/L (bei starker Blutung < 1,5 g/L).
- Der Fibrinogenspiegel sollte immer spezifisch bestimmt werden. Eine abgeleitete Bestimmung über Thromboplastinzeit oder PTT ist zur Frage einer Indikation zur Substitution nicht ausreichend, die untere Nachweisgrenze der Labormethode ist zu beachten.
- Die mittlere Dosierung beträgt für Erwachsene etwa 3-5 g; nach der Gabe sollten die Spiegel kontrolliert werden und über den kritischen Schwellen (ca. 1 g/L) liegen.
- Bei Hyperfibrinolyse bzw. Verbrauchskoagulopathien ist die Fibrinogengabe nur nach Unterbrechung der Gerinnungsstörung durch Antifibrinolytika bzw. Antithrombin bei fortbestehenden Blutungen und niedrigen Spiegeln indiziert.

Empfehlungen für die Fibrinogensubstitution bei erworbenem Mangel:

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

7.1.7 Dosierung*

Die erforderliche Fibrinogendosis kann aus dem Plasmavolumen ($\approx 40 \text{ ml/kg KG}$) nach folgender Formel berechnet 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. Bei Erwachsenen sind im Allgemeinen Einzeldosen von 3-6 g erforderlich [82].

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

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

7.1.8 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

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

Bei disseminierter intravasaler Koagulation (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.

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

7.2.1 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 Faktor-IX-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 Faktor X bis zum Doppelten, an Faktor VII nur bis zur Hälfte der Faktor-IX-Aktivität betragen. Der Gehalt an Protein C, S und Z zeigt eine ähnlich große Schwankungsbreite.

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 Mengen sehr unwahrscheinlich sind [33, 49, 87]. 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 [49]. Wahrscheinlich war ein deutlicher Überschuss an Prothrombin in einigen, heute nicht mehr auf dem Markt befindlichen PPSB-Konzentraten mit die Ursache für thromboembolische Komplikationen [29]. Die Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut gewährleistet heute einen hohen Sicherheitsstandard. Insofern ist auch eine grundsätzliche AT Substitution nicht erforderlich. Alle Präparate enthalten entsprechend den Vorschriften der Europäischen Pharmakopoe Heparin (bis zu 0,5 IE/IE FIX), manche auch Antithrombin (1-2 IE/ml) [56, 76].

7.2.2 Wirksame Bestandteile

PPSB-Konzentrate enthalten 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 Cofaktor Protein S enthalten sowie der Gerinnungsregulator Protein Z. PPSB wird auch als Prothrombinkomplex-Konzentrat bezeichnet.

7.2.3 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 Cofaktor für die Inaktivierung von Faktor X durch einen Protein Z-abhängigen Protease-Inhibitor dient. Alle sieben Proteine werden in den Hepatozyten synthetisiert. Zu ihrer Biosynthese ist 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 erniedrigte Einzelfaktoraktivitäten (< 10%) gekennzeichnet, während Heterozygote verminderte Aktivitäten von 10-50% 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.

Ein angeborener homozygoter Mangel von Protein C oder Protein S ist bereits im ersten Lebensjahr mit einem erheblichen Thromboembolierisiko (Purpura fulminans) verbunden. Heterozygote Mängel können langfristig klinisch stumm bleiben.

Eine akute oder chronische erworbene Verminderung der Faktoren des Prothrombinkomplexes kann durch Verlust/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 und Eliminationsstörung zu rechnen [80].

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.

Die Abhängigkeit der Synthese der vier Gerinnungsfaktoren von ausreichenden Mengen an Vitamin K wird bei der oralen Antikoagulation mit Cumarinderivaten therapeutisch zur Thromboembolie-Prophylaxe genutzt: Durch Einnahme dieser Vitamin-K-Antagonisten wird das Gerinnungspotential so weit reduziert, dass die betroffenen Patienten einerseits kein erhöhtes Thromboserisiko mehr aufweisen, andererseits aber auch möglichst kein erhöhtes Blutungsrisiko induziert wird. Bei Überdosierung 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.

Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren

Die Halbwertszeiten betragen für

Prothrombin 48-60 Std.

Faktor VII 1,5-6 Std.

Faktor IX 20-24 Std.

Faktor X 24-48 Std.
 Protein C 1,5-6 Std.
 Protein S 24-48 Std.
 Protein Z 24-48 Std.

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

Eine effektive Alternative stellt die niedrigdosierte Applikation von rekombinantem Faktor VIIa dar.

7.2.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Handelsübliche PPSB-Konzentrate sind bis max. 25° C bzw. bei +2° C bis +8° C aufzubewahren. Die gebrauchsfertige Lösung ist 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 ist unbedingt zu beachten.

Packungsgrößen sind 200, 250, 300, 500 bzw. 600 IE, bezogen auf den Faktor-IX-Gehalt der Präparation. Die enthaltenen aktivierbaren Faktoren II, VII, X und von Protein C bzw. Protein S werden von den meisten Herstellern entweder chargenspezifisch oder als Mittelwerte deklariert.

7.2.5 Indikationen und Dosierungen

Für die aufgeführten Indikationen existieren nur wenige prospektive klinische Studien. Aufgrund dieser Studienergebnisse und klinischer Erfahrungen können folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Bei schweren Leberschäden, bei Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungskoagulopathien kann der Mangel an Prothrombinkomplex so ausgeprägt sein, dass trotz Gabe von GFP (s. Kap. 4) zusätzliche eine Substitution mit PPSB erforderlich ist [33].
- Unter oraler Antikoagulation ist PPSB bei schweren Blutungen, dringenden großen Operationen und Notfällen zusammen mit Vitamin K Mittel der Wahl [15, 21, 72, 74]. Gefrorenes Frischplasma sollte nur eingesetzt werden, wenn PPSB nicht verfügbar oder kontraindiziert ist (z.B. bei bekannter heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II).
- Nicht immer ist bei Mangel der Faktoren II, VII, IX und X eine Substitution mit Gerinnungsfaktoren-Konzentraten notwendig. Je nach Ursache, Lokalisation und Ausmaß der manifesten oder drohenden Blutung sind primär andere therapeutische Maßnahmen (z.B. Vitamin-K-Substitution, Hemmung der Aktivierung des Gerinnungssystems oder der Hyperfibrinolyse) indiziert [33].
- Als Screeningtest eignet sich die Thromboplastinzeit nach Quick. Diese kann auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Bei komplexen Hämostasestörungen dient FFP als Basistherapie.

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

7.2.5.1 Angeborener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren

| | |
|---|------|
| Bei angeborenem Mangel kann zur Stillung von spontanen, traumatischen und perioperativen Blutungen bei hämostyptisch nicht ausreichender Faktorenaktivität die Gabe von PPSB erfolgen. | 2 C+ |
| Bei angeborenem Mangel kann zur Verhütung von Blutungen bei Faktorenmangel, perioperativ und postoperativ zur Sicherstellung der Wundheilung und in Einzelfällen zur vorbeugenden Dauerbehandlung die Gabe von PPSB erfolgen. | 2 C+ |

Hinweis:

Die Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) und der angeborene Faktor-VII-Mangel sollten mit den jeweiligen Einzelfaktoren-Konzentraten behandelt werden. Nur in Notfällen, in denen keine Faktor-IX- oder Faktor-VII-Konzentrate zur Verfügung stehen, ist die Gabe von PPSB angeraten.

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 0,5-1%, der Faktoren II und X um 1-2% an. 1 IE PPSB/kg KG erhöht den Quickwert/die Thromboplastinzeit um ca. 1%.

Die Erhaltungsdosis kann ggf. die Hälfte der Initialdosis betragen. Dabei sind die jeweiligen Halbwertszeiten sowie die hämostyptisch notwendigen Mindestaktivitäten zu berücksichtigen.

Hohe initiale Dosierungen von 40 E/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).

Dosen von mehr als 40 E/kg KG sollten in mehreren Teilmengen verabreicht werden.

Niedrige initiale Dosierungen von 20 E/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 Aktivitätsbestimmung des defizienten Gerinnungsfaktors zu wiederholen.

Zusätzlich zur Gabe von Prokoagulatoren sollte Vitamin K substituiert werden.

7.2.5.2 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)
- bei schweren Lebererkrankungen sowie während und nach Lebertransplantationen. Dabei ist die komplexe Störung der Hämostase zu berücksichtigen (s. Kap. 4)
- bei Vitamin-K-Mangelzuständen (z.B. unter hoch dosierter antibiotischer Therapie, persistierender Diarrhö, Resorptionsstörungen) mit lebensbedrohlicher Blutung

- bei 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 [9, 33, 83].

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.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass erhebliche individuelle Schwankungen auftreten können und die hier angegebenen Richtwerte dann nicht erreicht werden. Initiale Bolusgaben von 20–25 IE/kg KG werden im Falle schwerer Blutungen empfohlen.

Bei leichten Blutungen bzw. kleineren Verletzungen oder Eingriffen genügen Faktorenaktivitäten von 20–40% (entspricht einem Quickwert von 30–50%), bei schweren Verletzungen oder größeren Operationen sind Faktorenaktivitäten von 50–60% (entspricht einem Quickwert von 60–80%) 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.

7.2.5.3 Unterbrechung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten

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

Die Therapie besteht in

- dem Absetzen der Antikoagulantien
- der Zufuhr von Vitamin K (10–20 mg) zur Aufhebung der Antikoagulantienwirkung
- 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.
- ggf. der Gabe von niedrig dosierten, sofort wirksamen Antikoagulantien (auch AT-Spiegel kontrollieren), falls eine Antikoagulation fortgeführt werden muss

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

Im weiteren Verlauf der Therapie ist die Halbwertszeit der verwendeten Cumarine zu berücksichtigen (Warfarin 48 h, Marcumar 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. 7.2.5.3.1: Dosierungsempfehlungen

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

Eine maximale Dosis von 5000 IE sollte nicht überschritten werden.

Tab. 7.2.5.3.2: Evidenzbewertungen bezüglich der Indikation beim erworbenen Mangel

| Indikation | Evidenzbewertung | Bemerkungen |
|---|-------------------------|---------------------------|
| Zur Stillung von schweren Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten sollte die Gabe von PPSB erfolgen. Vor nicht aufschiebbaren großen Operationen bzw. bei Traumata (Notfällen) sollte die Gabe von PPSB zur Prophylaxe von Blutungen erfolgen. | 1 B | Vitamin K als - Ergänzung |
| Bei Leberschäden könnte die Gabe von PPSB zur Stillung von Blutungen erfolgen. | 2 C | GFP als Basistherapie |
| Bei erworbenen Mangelzuständen an Prothrombinkomplex könnte die Gabe von PPSB zur Stillung von Blutungen erfolgen. | 2 C | Vitamin K als - Ergänzung |

7.2.6 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- Eine PPSB-Gabe bei DIC ist 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 DIC sollten PPSB-Präparate nicht ohne Kontrolle und ggf. Normalisierung des AT-Spiegels appliziert werden [50].
- heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II, da fast alle Präparate Heparin enthalten (Ausnahme: Derzeit ist europaweit nur in den Niederlanden ein heparinfreies PPSB-Produkt im Handel, das Antithrombin enthält.)
- PPSB-Präparate sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.
- Vorsicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Präparates

7.3 Faktor-VII-Konzentrat

7.3.1 Herstellung, Qualitätskriterien

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

7.3.2 Wirksame Bestandteile

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

7.3.3 Physiologische Faktoren

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

7.3.3.1 Angeborener Mangelzustand des Faktors VII

Angeborener Mangelzustand des Faktors VII prädisponiert in Abhängigkeit von dem 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 erniedrigte Aktivität (< 10%) gekennzeichnet, während Heterozygote eine verminderte Aktivität zwischen 10-50% aufweisen. Auch wenn die Faktor-VII-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 Faktor-VII-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 Faktor-VII-Mangel können klinisch unauffällig sein, sind jedoch bei Operationen und Unfällen blutungsgefährdet.

Die Halbwertszeit des Faktor VII nach Substitution liegt im Mittel bei 5 h [75].

7.3.4 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 Faktor-VII-Gehalt der Präparation.

7.3.5 Anwendung

7.3.5.1 Allgemein

Nach Auflösen des Lyophilisats wird das Faktor-VII-Konzentrat sehr langsam intravenös infundiert.

Für die hier aufgeführten Indikationen existieren keine prospektiven klinischen Studien. Aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrungen können folgende Empfehlungen gegeben werden:

7.3.5.2 Angeborener Faktor-VII-Mangel

- Behandlung von Blutungsstörungen, die durch einen isolierten angeborenen Faktor-VII-Mangel verursacht werden
- Prophylaxe von Blutungsstörungen, die durch einen isolierten, angeborenen Faktor-VII-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.

7.3.6 Dosierung*

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere des Faktor-VII-Mangels sowie dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Eine Internationale Einheit (IE) Faktor-VII-Aktivität entspricht der Aktivität an Faktor VII in 1 mL normalem Humanplasma (= 100%).

Die unten angegebene Berechnung der erforderlichen Dosis Faktor VII beruht auf der empirischen Erkenntnis, dass 1 IE Faktor VII pro kg Körpergewicht die Faktor-VII-Aktivität im Plasma um ca. 1,7% der normalen Aktivität erhöht.

Die erforderliche Dosis IE wird mit folgender Formel ermittelt:
 Dosis IE = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VII-Anstieg (%) x 0,6

Die Dosis und das Dosierungsintervall sollten sich immer 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 gemäß nachfolgender Tabelle 7.3.6 erfolgen. **1 C+**

Tab. 7.3.6: Faktor-VII-Gabe bei Blutungen bzw. bei chirurgischen Eingriffen

| Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs | Angestrebte Faktor-VII-Aktivität [IE/mL] | Dauer der Therapie |
|--|--|--|
| kleinere Blutungen | 0,10-0,20 | eine Einzeldosis |
| schwere Blutung | 0,25-0,40 | für 8-10 Tage oder bis zur vollständigen Heilung |
| kleinere chirurgische Eingriffe | 0,20-0,30 | eine Einzeldosis vor dem Eingriff oder, wenn das Blutungsrisiko höher eingeschätzt wird, bis zur Wundheilung |
| größere chirurgische Eingriffe | präoperativ > 0,50 dann 0,25-0,45 | für 8-10 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 Faktor VII in der Zirkulation, die ungefähr 3 bis 5 Stunden beträgt, angepasst werden.

Dementsprechend muss auch die Interpretation des Plasmaspiegels in genauer Kenntnis des Applikationszeitpunktes erfolgen (Spitzenspiegel - Tal Spiegel).

Die Gabe sollte im Einzelfall (schwerer FVII-Mangel) auch prophylaktisch bei angeborenem Faktor-VII-Mangel erfolgen. **1 B**

7.3.7 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- Faktor-VII-Konzentrat ist vorsichtig anzuwenden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Präparates.
- Faktor-VII-Konzentrat sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

7.4 Rekombinanter Faktor VIIa

7.4.1 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 Chromatographieschritte sowie eine Virusinaktivierung. Das aufgereinigte Produkt wird portioniert und lyophilisiert.

7.4.2 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 0,6 mg Eptacog alfa (aktiviert). Weitere Inhaltsstoffe: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol.

Die eingesetzten Hilfsstoffe haben keine pharmakologische Wirkung.

7.4.3 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 TF (tissue factor)-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 [31, 42].

7.4.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Rekombinanter Faktor VIIa muss bei +2°C bis +8°C gelagert werden. Das Produkt ist in drei Packungsgrößen im Handel: 1,2 mg, 2,4 mg und 4,8 mg. Die Einheiten sind spezifisch für rFVIIa und nicht vergleichbar mit Einheiten anderer Gerinnungsfaktoren. Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Nach Rekonstitution ist rFVIIa bei 2-8 °C 24 h lagerfähig.

7.4.5 Zugelassene Indikation und Dosierungen

Allgemeiner Hinweis: Voraussetzung für eine rFVIIa-Gabe ist ein Fibrinogenwert von ≥ 1 g/L, eine Thrombozytenzahl ≥ 50.000 (besser ≥ 100.000) $\times 10^9/L$ und ein pH-Wert $\geq 7,2$ [63, 92].

7.4.5.1 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hemmkörper-Hämophilie

Als Initial- und Erhaltungsdosis werden 90 µg/kg KG als intravenöse Bolusgabe empfohlen. Die Injektionszeit der Bolusinjektion sollte 2-5 Minuten betragen. Die Behandlungsintervalle sind wegen der kurzen Halbwertszeit des rFVIIa anfangs mit 2-3 Stunden bis zur Blutungsstillung anzusetzen. In Einzelfällen kann auch ein kürzeres Intervall erforderlich sein. Falls eine Fortführung der Therapie erforderlich sein sollte, können die Behandlungsintervalle, solange eine Weiterbehandlung angezeigt ist, sukzessive auf 4-12 Stunden erhöht werden [1, 5, 31, 60, 78, 85].

In Einzelfällen (z.B. bei Kindern mit erhöhter Clearance im Vergleich zu Erwachsenen [93]) kann eine höhere Dosierung notwendig werden. Eine Tageshöchstdosis, wie z.B. bei aktivierten Prothrombinkomplex-Präparaten, ist bei rFVIIa nicht angegeben. rFVIIa kann auch ambulant angewandt werden.

| | |
|--|-----|
| Bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII oder IX soll bei Blutungen die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 90-120 µg/kg KG als Boli in 2-3-stündigen Intervallen, bis die Blutung sistiert, erfolgen. Eine einzelne Injektion von 270 µg/kg KG ist auch möglich. | 1 C |
|--|-----|

Bei Kindern kann es wegen der kürzeren Halbwertszeit von rFVIIa sinnvoll sein, die Dosis in einzelnen Fällen bis auf das Dreifache zu erhöhen. Eine Dosierung bis 270 µg/kg KG pro Bolus hat sich in klinischen Studien als sicher und mindestens gleichwertig im Vergleich zu repetitiven Gaben von 90 µg/kg KG erwiesen. Bei Kindern und Erwachsenen kann aufgrund der Studienlage erwartet werden, dass mit einem Hochdosisbolus die Anzahl der erforderlichen venösen Injektionen reduziert werden kann [45, 46, 78]. Bei Patienten mit häufig rezidivierenden Blutungen konnte in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden prospektiven Studie gezeigt werden, dass sich mit einer Dosierung von täglich 90 µg/kg KG bzw. 270 µg/kg KG die Blutungsfrequenz im Vergleich zum Beobachtungszeitraum vor Prophylaxebeginn deutlich reduzierte [52].

| | |
|---|------|
| Bei Kindern mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII oder IX soll bei Blutungen die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 90- 270 µg/kg KG als Boli in 1,5-2-stündigen Intervallen erfolgen, bis die Blutung sistiert. | 1 C+ |
|---|------|

7.4.5.2 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit erworbener Hemmkörper-Hämophilie

Bei der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie treten spontane Autoantikörper gegen Faktor VIII oder selten auch gegen andere Gerinnungsfaktoren auf. Die höchste Inzidenz wird bei Schwangeren, insbesondere in der postpartalen Phase und bei älteren Personen zu Beginn der siebten Lebensdekade beobachtet und ist nicht geschlechtsabhängig. Bei plötzlich auftretenden schweren Blutungen ist der richtungsweisende Laborbefund eine verlängerte APTT und in der weiteren Abklärung ein positiver Plasmataustest. Bei diesen Patienten ist eine unverzügliche Therapieeinleitung erforderlich, insbesondere bevor chirurgische Eingriffe vorgenommen werden [1, 5, 6, 31].

| | |
|---|------|
| Bei Patienten mit erworbener Hemmkörper-Hämophilie und starken Blutungen soll die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 90-120 µg/kg KG als Boli in 2-3-stündigen Intervallen erfolgen, bis die Blutung sistiert | 1 C+ |
|---|------|

Zur Behandlung der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie kann alternativ auch FEIBA (s. Abschnitt 6.1.4) eingesetzt werden; zur Dosierung siehe die Empfehlungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie und Hemmkörpern im Abschnitt 6.5.3.3, Unterpunkt „Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)“.

7.4.5.3 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA und mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten

Bei Patienten mit schweren angeborenen oder durch Allo- oder Autoantikörper erworbenen Thrombopathien und Thrombopenien wurde rFVIIa erfolgreich zur Blutstillung eingesetzt (34).

| | |
|---|-------------|
| Bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann und schwerer Blutung soll eine 3-malige Bolusgabe (80-120 µg/kg KG) im Abstand von 2 Stunden erfolgen. | 1 C+ |
|---|-------------|

Bei ausbleibender Behandlung mit rFVIIa wurden trotz primärer Blutstillung deutliche Nachblutungen beobachtet [71].

Es liegen auch einzelne Beobachtungen über positive klinische Erfahrungen mit rFVIIa bei Patienten mit Bernard-Soulier-Syndrom, Storage Pool Disease [4] und Immunthrombopenie [17, 34, 94] 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 90-120 µg/kg KG als Bolus indiziert sein. | 2 C |
|--|------------|

Häufig sistieren die Blutungen bereits nach 1-2-maliger Gabe.

7.4.5.4 Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel

Die Untersuchungen an Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel zeigen, dass im Allgemeinen bei Aktivitäten < 10% prophylaktisch und bei Blutungen rFVIIa in einer Dosis von 15-30 µg/kg KG alle 6 Stunden als Bolus verabreicht werden soll, bis die Blutung sistiert. Der Zeitabstand zum nächsten Bolus kann im Verlauf der Therapie abhängig von der Blutungssymptomatik verlängert werden. In vielen Fällen genügt dann eine zweimalige Gabe pro Tag [41, 62].

| | |
|--|-------------|
| Bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel soll die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 15-30 µg/kg KG alle 6 Stunden als Bolus erfolgen. Die Gabe kann auch prophylaktisch erfolgen | 1 C+ |
|--|-------------|

7.4.6 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 placebokontrollierten 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 [28, 47, 63] wurden bei 71 Trauma-Patienten rFVIIa-Dosierungen von 90-140 µg/kg KG (Median) pro Patient bei durchschnittlich 1,6 Bolusgaben verabreicht.

Bei lebensbedrohlichen postpartalen Blutungen führte rFVIIa in einer Reihe von Fällen nach Versagen aller konservativer und chirurgischer Standardbehandlungen zur Blutstillung [2, 11, 37], wobei auch eine Hysterektomie vermieden werden konnte. In den meisten Fällen wurden eine oder zwei rFVIIa-Bolusgaben von ca. 20-120 µg/kg KG verabreicht.

Bei Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen führte rFVIIa in mehreren größeren Fallserien bei der Mehrzahl der Patienten nach Versagen aller konservativer und chirurgischer Standardmaßnahmen zu einer Blutungskontrolle [43, 95]. In den meisten Fällen wurde ein Bolus rFVIIa gegeben und die verabreichten Dosierungen lagen im Bereich von ca. 30-90 µg/kg KG.

In Fallberichten und in einer kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen mit schweren standardtherapieresistenten Blutungen, auch bei solchen nach Stammzell- oder Knochenmarktransplantation, rFVIIa eingesetzt [67]. Die mittlere Einzeldosis betrug knapp 90 µg/kg KG. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [23] wird darauf hingewiesen, dass viele Patienten bereits nach der ersten Applikation nicht mehr bluten.

* * Auf die mit dem Off-Label-Use verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.

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 90-120 µg/kg KG pro Bolus erwogen werden [8, 38, 88].

7.4.7 Unerwünschte Wirkungen

Bei der Anwendung des gentechnisch hergestellten aktivierten Gewinnungsfaktors VII (rFVIIa) besteht das Risiko thromboembolischer Ereignisse. Bei der bisher zugelassenen Indikation Hemmkörper-Hämophilie (s. Kap. 11) wurden solche unerwünschten Wirkungen nur sehr selten (< 1:25.000 Standarddosierungen) [1] 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 [45, 46, 78].

Eine abschließende Beurteilung der publizierten Registerdaten zu thromboembolischen Komplikationen ist derzeit wegen kontroverser Ansichten zu den angewandten statistischen Verfahren nicht möglich [3, 58, 66, 90]. Insbesondere 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 [61].

7.4.8 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Eine simultane oder sehr zeitnahe Verabreichung von rFVIIa und aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten sollte nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Hierdurch kann die thrombogene Wirkung von aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat durch gleichzeitige rFVIIa-Gabe potenziert werden. In Einzelfällen wurde bei therapierefraktären massiven Blutungen bei Hemmkörperpatienten über eine passager kombinierte [48] oder sequenzielle Anwendung [18, 81] von rFVIIa und FEIBA bei Inhibitorpatienten mit schwerem Krankheitsverlauf berichtet. Allerdings sind in einem Fall schwerwiegende thromboembolische Komplikationen aufgetreten [77]. Die kombinierte Anwendung dieser Präparate muss daher im Einzelfall entschieden und dem klinischen Verlauf angepasst werden.

Eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Mäuse-, Hamster- oder Rindereiweiß kann eine Gegenanzeige sein.

7.5 Faktor-XIII-Konzentrat

7.5.1 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.

7.5.2 Wirksame Bestandteile

Das 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.

7.5.3 Physiologische Funktion

Der aktivierte Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) ist eine Transglutaminase, die in Gegenwart von Calciumionen 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 96-120 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 Hämophilien 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. Er kann bedingt sein durch einen erhöhten Umsatz (z.B. infolge intravasaler Gerinnung, Sepsis, entzündlichen Darmerkrankungen, hämatologischen Systemerkrankungen, erhöhtem Blutverlust, Hyperfibrinolyse), durch erhöhten Verbrauch (z.B. bei großen Operationen) oder durch verminderte Synthese (z.B. bei Lebererkrankungen). 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 [19, 53, 96]. 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 3-7 Tage nach OP auf. Chronische Wunden, wie z.B. Ulcus cruris oder Decubitus, können ebenfalls mit einem FXIII-Mangel verknüpft sein.

Extrem selten bilden sich Inhibitoren (Antikörper) beim angeborenem Faktor-XIII-Mangel infolge der Substitutionstherapie oder als Autoantikörper [19].

Der Faktor XIII wird durch die Übersichtsteste der Gerinnung Quick und PTT *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.

7.5.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Das Faktor-XIII-Konzentrat soll bei +2° C bis +8° C in der geschlossenen Faltschachtel 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 E/4 ml; 1250 E/20 ml

7.5.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

Angeborener 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. 7.5.5.1: Substitutionstherapie bei angeborenem Faktor-XIII-Mangel

| Defekt | Maßnahme |
|--|--|
| Angeborener, schwerer Faktor-XIII-Mangel | Bei allen operativen Eingriffen 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 [16, 79]. 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 die Substitution zu einer signifikanten Reduktion der Drainagevolumina und des Blutbedarfs [27].

Bei Patienten mit präoperativer Gerinnungsaktivierung aufgrund von z.B. Tumorprozessen manifestiert sich der FXIII-Mangel nicht erst postoperativ mit Nachblutungen, sondern bereits intraoperativ [53, 96].

Bei Patienten mit therapierefraktären postoperativen Wundheilungsstörungen und FXIII-Mangel (Spiegel < 70%) führt die Substitution von FXIII aufgrund mehrerer kontrollierter randomisierter Doppelblindstudien zu einer signifikanten Verbesserung der Wundverhältnisse bis hin zur vollständigen Abheilung [64]. Auch bei chronischen Wunden (z.B. Ulcus cruris oder Decubitus) führt die FXIII-Therapie zu einer signifikanten Abheilung [7, 97], wobei die besten Erfahrungen bei der nicht zugelassenen Lokalapplikation bestehen [98].

Bei entzündlichen Darmerkrankungen führt die Substitution von FXIII in einer Pilotstudie [59] 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 [89]. In Erwägung zu ziehen ist eine FXIII-Substitution, wenn nach der Basis-Substitution mit gefrorenem Frischplasma und/oder PPSB 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 [19], 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.

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 [65].

| | |
|---|-------------|
| 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:

1E/kg KG Faktor XIII führt zu einem Anstieg der Plasmaaktivität um 1-2%.

Bei schweren Blutungen sollten 10-20 E/kg KG täglich bis zur Blutstillung appliziert werden. Präoperativ sind bis zu 35 E/kg KG oder mehr erforderlich, bis die gewünschten Spiegel erreicht werden. Bei größeren Eingriffen sollten Normalwerte (> 50%) angestrebt werden.

Bei der Langzeitprophylaxe sind wiederholte Injektionen wegen der langen biologischen Halbwertszeit (100-120 Std.) wesentlich seltener erforderlich als bei den anderen Faktormangelzuständen. 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 15-20 E/kg KG bis zur Normalisierung der FXIII-Spiegel bzw. bis zum Blutungsstillstand
- bei therapierefraktären Wundheilungsstörungen 3 Tage je 15-20 E/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.

7.5.6 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.

7.6 Fibrinkleber

7.6.1 Herstellung, Qualitätskriterien

Das Ausgangsmaterial stammt aus gepooltem humanem Plasma. Die Herstellung erfolgt nach dem Verfahren von Cohn/Oncley.

7.6.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile des Fibrinklebers sind Humanfibrinogen, humanes Thrombin, humaner Faktor XIII, Rinderaprotinin und Calciumchlorid [20].

7.6.3 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

2 tiefgefrorene Lösungen:

0,5 ml/1,0 ml/2,0 ml

Trockensubstanzen im Kit:

1,0 ml/2,0 ml/5,0 ml

7.6.4 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 Faktorenkonzentraten führen.

Fibrinkleber werden 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, zur Abdichtung gegen Liquorleckagen u.a.m. verwendet [44, 73, 84]. 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 |

Biochemische Untersuchungen zeigen deutliche Unterschiede zu autologen Produkten [14].

7.6.5 Unerwünschte Wirkungen

Ein proconvulsiver Effekt von evtl. in Fibrinklebern enthaltener Tranexamsäure durch einen Effekt auf zerebrale GABA-Rezeptoren wurde bei lokaler Anwendung in der Neurochirurgie beschrieben [25].

7.7 Dokumentation

Für Fibrinogen-, PPSB-, Faktor-VII-, Faktor-XIII-Konzentrate, für Fibrinkleber und für rekombinanten Faktor VIIa besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

7.8 Literatur

- [1] 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2:899-909
- [2] Ahonen J, Jokela R: Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94:592-595
- [3] Aledort LM: Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *Thromb Haemost* 2004; 2:1700-8
- [4] Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R: The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *British Journal of Haematology* 2003; 121:477-481
- [5] Arkin S, Blei F, Fettes J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA, Key N, Kisker CT, Kitchen C, Shafer FE, Shah PC, Strickland D: Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:255-9
- [6] Baudo F, de Cataldo F: Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89:96-100
- [7] Becker S, Burkard D, Weidt F, Röhl K: Die Auswirkung von Plasmatransglutininase (FXIII) auf die Wundheilung bei komplizierten Dekubitusulzera Querschnittsgelähmter. *ZfW* 2002; 7:137-140
- [8] 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; 106:2550-4
- [9] Blauhut B: Indication for Prothrombin Complex Concentrates in Massive Transfusions. *Thrombosis Research* 1999; 95:S63-S69
- [10] Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W: Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93:1101-7
- [11] Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, de Moerloose P: Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG* 2004; 111:284-287
- [12] Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD: The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593-628
- [13] Bonik K, Rode M, Broder M: Therapie von Fibrinogenmangelzuständen. *Hämostaseologie* 1996; 16:194-9
- [14] Buchta C, Hedrich HC, Macher M, Hocker P, Redl H: Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel. *Biomaterials* 2005; 26:6233-41

- [15] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO: Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *British Journal of Neurosurgery* 2000; 14:458-461
- [16] Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, Soltow LO, Lewis K, Bishop PD, Spiess BD: Factor XIIIa and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:101-108
- [17] Culic S: Recombinant FVIIa for refractory haemorrhage in Autoimmune Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit. J Haematology* 2003; 120:907-915
- [18] Economou M, Teli A, Tzantzaroudi A, Tsatzai I, Zavitsanakis A, Athanassiou-Metaxa M: Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) and recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A, inhibitor presence and refractory bleeding. *Haemophilia* 2008; 14(2):390-391
- [19] Egbring R, Seitz R, Kröninger A: Faktor XIII-Mangelkrankungen: Klinik und Therapie. In: *Hämostaseologie*. Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1998; 299-303
- [20] EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Core SPC for plasma derived fibrin sealant products, CPMP/BPWG/153/00, London 2002
- [21] Evans G, Luddington R, Baglin T: Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *British Journal of Haematology* 2001; 115:998-1001
- [22] 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; 94:862-3
- [23] 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; 39:729-35
- [24] Fries D, Streif W, Haas T, Kühbacher G: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39:745-750
- [25] Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H: Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid (A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:168-73
- [26] Glasmacher A, Kleinschmidt R, Unkrig C, Mezger J, Scharf RE: Coagulation Disorder Induced by L-Asparaginase: Correction with and without Fresh-Frozen Plasma. *Infusionther Transfusionmed* 1997; 24:138-143
- [27] Gødje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H: Coagulation Factor XIII Reduces Postoperative Bleeding After Coronary Surgery with Extracorporeal Circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:1-8
- [28] Grounds M, Seebach C, Knothe C, Paluszkiwicz P, Smith T, Kasal E, Lecumberri R, Urbanec R, Haas T, Wujtewicz M, Rehorkova D, Pelichovska M, Lange M, Uranga M, Bosman R, Rommes H, Koscielny J. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in trauma and surgery patients Analysis of Outcomes Reported to an International Registry. *Journal of Intensive Care* 2006; 21:27-39
- [29] Grundmann 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; 94:1338-1339
- [30] Hardy JF, de Moerloose P, Samama M: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth* 2004; 51:293-310
- [31] Hay CR, Negrier C, Ludlam CA: The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 463-1467
- [31] Hedner U, Erhardtson E: Potential role of for rhFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42:114-124
- [32] Heindl B, De Lorenzo C, Spannagl M: Hochdosierte Fibrinogengabe zur Akuttherapie von Gerinnungsstörungen bei perioperativer Massivtransfusion. *Anaesthesist* 2005; 54:787-790
- [33] Hellstern P, Halbmayer WM, Köhler M, Seitz R, Müller-Berghaus G: Prothrombin Complex Concentrates: Indications, Contraindications, and Risks: A Task Force Summary. *Thromb Res* 1999; 95:3-6

- [34] Heuer L, Blumenberg D: Management of bleeding in a multi-transfused patient with positive HLA Class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelets dysfunction refractory to transfusion of cross matched platelets. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2005; 16:287-290
- [35] Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995 I; 81:360-5
- [36] Hiippala ST: Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays; *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995 II; 6: 43-6
- [37] Hollnberger H, Gruber E, Seelbach-Goebel B: Major Post-Partum Hemorrhage and Treatment with Recombinant Factor VIIa. *Anesth Analg* 2005; 101:1186-1187
- [38] 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; 63:184-6
- [40] Inbal A, Muszbek L: Coagulation Factor Deficiencies and Pregnancy Loss. *Sem Thromb Hemost* 2003; 29:171-174
- [41] Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, Tange MR, Fredberg U, Sneppen O: Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia* 1997; 3:215-218
- [42] Jurlander B, Thim L, Klausen N, et al.: Recombinant activated factor VII (rhFVIIa): Characterisation, manufacturing and clinical development. *Sem Thromb Haemostas* 2001; 27:373-383
- [43] Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey CA, Ghannam M, Sutton D, van Rensburg A, Karski J: Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005; 45:26-34
- [44] Kassam A, Horowitz M, Carrau R, Snyderman C, Welch W, Hirsch B, Chang YF: Use of Tisseel fibrin selant in neurosurgical procedures: Incidence of cerebrospinal fluid leaks and cost-benefit analysis in a retrospective study. *Neurosurg* 2003; 52:1102-1105
- [45] Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardttsen E, Abrams Z, 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; 95:600-5
- [46] Kenet G, Lubetzky 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). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1:450-455
- [47] Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y: 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; 59:8-18
- [48] Key NS, Christie B, Henderson N, Nelstuen GL: Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost* 2002; 88:60-65
- [49] Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex concentrates and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998; 80:399-402
- [50] Köhler M: Thrombogenicity of Prothrombin Complex Concentrates. *Thromb Research* 1999; 95:S13-S17
- [51] Kolben M, Graeff H: Hämostaseologische Störungen während der Schwangerschaft und Geburt: Pathogenese, Diagnose und Therapie. In: *Hämostaseologie*. Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1998; 509-521
- [52] Konkle B, Friedrich U, Abrams Z: Secondary prophylactic treatment with rFVIIa in patients with haemophilia A or B and inhibitors with high requirements for on-demand Treatment. *Haemophilia* 2006; 12,(Suppl. 2), 14 PO 363
- [53] Korte W: Fibrinmonomer und Faktor XIII. Neues Konzept bei ungeklärter intraoperativer Blutungsneigung. *Hämostaseologie* 2006; 26:30-5
- [54] Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Dobrkovska A, Devay J, Haertel S, Krzenski U, Egbring R: Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfusion and Apheresis Science* 2005; 32:239-246
- [55] Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Haertel S, Devay J, Krzenski U, Egbring R: Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients

- with congenital fibrinogen deficiency. *Transfusion and Apheresis Science* 2005; 32:247-253
- [56] Lavenne-Pardonge E, Amuli Itegawa M, Kalaaï M, Klinkenberg G, Loncke JL, Pelgrims K, Stregners PFW: Emergency reversal of oral anticoagulation through PPSD-SD: the fastest procedure in Belgium. *Acta Anaesth Belg* 2006; 57:121-125
- [58] Levy JH, Fingerhut A, Brott T, Langbakke IH, Erhardtson E, Porte RJ: Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrroise, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 2006; 46:919-33
- [59] Lorenz R, Born P, Classen M: Substitution von Faktor-XIII-Konzentrat bei therapieresistenter Colitis ulcerosa. *Med Klin* 1994; 89:534-537
- [60] Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM: A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998; 4:790-798
- [61] Mannucci PM, Levi M: Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(22):2301-2311
- [62] Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J: Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII - a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12:19-27
- [63] Martinowitz U, Michaelson M on behalf of the Israeli multidisciplinary rFVIIa Task Force: 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; 3:1-9
- [64] Mishima Y, Nagao F, Ishibiki K, Matsuda M, Nakamura N: Faktor XIII in der Behandlung postoperativer therapierefraktärer Wundheilungsstörungen. *Chirurg* 1984; 55:803-808
- [65] Nugent DJ: Prophylaxis in rare coagulation disorders - Factor XIII deficiency. *Thrombosis Research* 2006; 118 (Suppl. 1):23-28.
- [66] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM: Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295:293-8
- [67] Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, von Depka P, Pondzinski M, Gaspar-Blaudschun B, Hyeveled L; F7BMT-1360 Trial Investigators: Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1935-1944
- [68] Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM: Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4:1-3
- [69] Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, Salomon O, Bolton-Maggs PH, Spreafico M, Menegatti M, Palla R, Siboni S, Mannucci PM: Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl. 3):137-42
- [70] Pfanner G, Kilgert K: Geburtshilfliche Komplikationen. *Hämostaseologie* 2006; 26:56-63
- [71] Poon MC, D'Oiron R, von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, Huth-Kuehne A, Morfini M: Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2:1096-1103
- [72] 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. *British Journal of Haematology* 2002; 116:619-624
- [73] Radosevich M, Goubran HI, Burnouf T: Fibrin Sealant: Scientific Rationale, Production Methods, Properties, and Current Clinical Use. *Vox Sang* 1997; 72:133-143
- [74] Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE: Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research* 2007; 121:9-16
- [75] Rivard GE: Clinical study of recovery and half-life of vapor-heated factor VII concentrate. *Transfusion* 1994; 34:975-979
- [76] Römisch J, Bonik K, Müller HG: Comparative In Vitro Investigation of Prothrombin Complex Concentrates. *Sem Throb Hemost* 1998; 24:175-181
- [77] Rosenfeld S, Watkinson K, Thompson B, MacFarlane D, Lentz S: Pulmonary embolism after sequential use of recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate in a factor VIII inhibitor patient. *Thromb Haemost* 2002; 87:925-6

- [78] Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM: A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4:367-71
- [79] Scharrer I: Leberzirrhose und Gerinnungsstörungen. *Hämostaseologie* 2005; 25:205-8
- [80] Scherer RU, Giebler RM: Perioperative Gerinnungsstörungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39:415-443
- [81] Schneiderman J, Nugent DJ, Young G: Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10:347-351
- [82] Schopen G, Bonik K, Rosenkranz G: Fibrinogensubstitution mit Haemocompletan HS. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Hämostaseologie* 1994; 14:140-148
- [83] Schroeder S, Wichers M, Lier H: Diagnostik und Therapie von komplexen Gerinnungsstörungen in der operativen Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2003; 44:668-679
- [84] 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; 10:272-277
- [85] Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA: Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80:773-778
- [86] Spahn DR, Rossaint R: Coagulopathy and blood component transfusions in trauma. *Br J Anaesth* 2005; 95:130-9
- [87] Staudinger T, Frass M, Rintelen C et al.: Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25:1105-1110
- [88] Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T: Activated recombinant factor VII in bleeding management after therapy with IIB/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost* 2002; 87:355-6.
- [89] Tacke F, Fiedler K, von Depka M, Luedde T, Hecker H, Manns MP, Ganser A, Trautwein C: Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver International* 2006; 26:173-181
- [90] Thomas Go et al: Thromboembolic Complications Associated with F VIIa Administration. *J Trauma* 2007; 62:564-569
- [91] 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; 9:1-23
- [92] Vincent J-L, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn D R: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical Care* 2006; 10:1-12
- [93] Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardttsen E, Giangrande PLF: Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10:352-359
- [94] Virchis A, Hughes C, Berney S: Sever gastrointestinal hemorrhage responding to recombinant factor VIIa in a Jehovahs witness with refractory immune thrombocytopenia. *Haematology Journal* 2004; 5:281-282
- [95] Von Heymann C, Redlich U, Jain U, Kastrup M, Schroeder T, Sander M, Grosse J, Ziemer S, Koscielny J, Konertz WF, Wernecke K-D, Spies C: Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery - A retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33:2241-2246
- [96] Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Schnider T, Korte W: Decreased Factor XIII Availability for Thrombin and Early Loss of Clot Firmness in Patients with Unexplained Intraoperative Bleeding. *Anesth Analg* 2004; 99:1564-9
- [97] Wozniak G, Dapper F, Alemany J: Factor XIII in Ulcerative Leg Disease: Background and Preliminary Results. *Seminars in Thromb and Hemost* 1996; 22:445-450
- [98] Morschheuser T, Witt J, Danne M, Kremer P: Lokale Faktor-XIII-Applikation bei großflächigen, stark sekretierenden Hautläsionen - Ein Fallbericht. *Zeitschrift für Wundheilung* 2003; 8:138-139

8 Inhibitoren

8.1 Antithrombin

8.1.1 Herstellung

Humane Antithrombinkonzentrate werden aus großen Pools humanen Plasmas durch Affinitäts- oder Ionenaustausch-Chromatographie und weitere Reinigungsschritte hergestellt [20]. Bezüglich Anforderungen an die jeweiligen Blutspender sowie die Produktqualität wird auf die in Kap. 1, 1.1 aufgeführten nationalen und europäischen Gesetze und Richtlinien verwiesen.

8.1.2 Wirksame Bestandteile

Der wirksame Bestandteil ist menschliches Antithrombin. Als Stabilisatoren können Humanalbumin oder andere Substanzen verwendet werden. Manche Präparate enthalten geringe Mengen an Heparin.

8.1.3 Physiologische Funktion und Defektkrankheiten

Antithrombin (frühere Synonyme: Antithrombin III, progressives Antithrombin, Heparin-Cofaktor) gehört zur Familie der Serinproteasen-Inhibitoren (SERPINE) und wird in den Leberzellen synthetisiert. Seine Synthese ist unabhängig von einer ausreichenden Vitamin-K-Zufuhr. Die Konzentration im menschlichen Plasma beträgt 0,15-0,39 g/L, die Aktivität, bezogen auf ein Standardhumanplasma, liegt zwischen 80-120%. Die biologische Halbwertszeit beträgt 1,5-2,5 Tage. Neben dem frei im menschlichen Plasma zirkulierenden Antithrombin ist der überwiegende Teil durch Heparan an die Gefäß-Endothelzellen gebunden.

Antithrombin ist der wichtigste Inhibitor des Thrombins und des Faktors Xa. Daneben hemmt es auch in geringerem Ausmaß die aktivierten Gerinnungsfaktoren IX, XI und XII sowie in geringem Ausmaß FVIIa. Die aktivierten Gerinnungsfaktoren (Proteasen) werden durch Antithrombin unter Bildung irreversibler Komplexe - bestehend aus Antithrombin und der jeweiligen Protease - gehemmt. Unter physiologischen Bedingungen ist die Affinität von Thrombin zu seinem Substrat, Fibrinogen, höher als zum Antithrombin. Die Inaktivierung der aktivierten Gerinnungsfaktoren - Thrombin und Faktor Xa - durch Antithrombin ist ein zeitaufwendiger Prozess, der jedoch in Anwesenheit von Heparin und Heparan, die als biologische Katalysatoren wirken, exponentiell beschleunigt wird. Nach Ausbildung des irreversiblen Antithrombin-Proteasen-Komplexes dissoziiert das Heparin vom Komplex und steht zur Reaktion mit weiteren Antithrombin-Molekülen zur Verfügung.

Neben seiner inhibitorischen Aktivität in der Gerinnung besitzt Antithrombin auch entzündungshemmende Eigenschaften.

Durch die Bindung von Antithrombin an heparinähnliche Glykosaminoglykane der Endothelzellen kommt es zur Freisetzung von Prostacyclin aus Endothelzellen. Diese Prostacyclinausschüttung bewirkt eine verminderte Freisetzung von Zytokinen aus aktivierten Monozyten bzw. Sauerstoffradikalen aus Granulozyten sowie eine Hemmung der Plättchenadhäsion und -aggregation.

Der angeborene Antithrombinmangel ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die zu einer verminderten Aktivität des Antithrombin bei erniedrigter oder normaler Antithrombin-Protein-Konzentration führt. Die Prävalenz der Erkrankung wird unterschiedlich angegeben mit 1:5.000 bis 1:40.000. Die Patienten weisen Antithrombinaktivitäten um 50% auf. Bis zum 50. Lebensjahr haben zwei Drittel aller Patienten eine thromboembolische Erkrankung durchgemacht, vor allem in Form von Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen und/oder von Lungenembolien.

Erworbener Mangel an Antithrombin kann infolge einer verminderten Synthese, eines vermehrten Verbrauchs oder durch Verlust entstehen. Eine verminderte Synthese von Antithrombin ist bedingt durch einen akuten oder chronischen Leberparenchymschaden. Dabei ist jedoch die Synthese von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren meist in gleicher Weise erniedrigt. Ein akutes Leberversagen führt zu einer drastisch verminderten Synthese. Zusätzlich besteht oft auch ein gesteigerter Verbrauch. Die Diagnose einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kann bei schwerem Leberversagen oft nur schwer gestellt werden, weil sowohl die Konzentration der Gerinnungsfaktoren als auch der Fibrinolyseprodukte [21, 31, 32] erniedrigt sein kann.

Ein gesteigerter Verbrauch von Antithrombin tritt vor allem bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) auf [29, 45]. Eine DIC ist keine primäre Störung des Gerinnungssystems, sondern Folge bestimmter Krankheitszustände, wie z.B. Sepsis, geburtshilfliche Komplikationen [48], maligne Erkrankungen u.a.m. Die Diagnose einer DIC wird unter Berücksichtigung des auslösenden Krankheitszustandes, des klinischen Bildes und eindeutiger pathologischer hämostaseologischer Befunde (wie z.B. Thrombozytensturz, verlängerte APTT und Prothrombinzeit, erhöhte Konzentrationen der D-Dimere bzw. der Fibrinmonomere, Antithrombin-Aktivitätsverlust) gestellt.

Eine intravasale Aktivierung der Blutgerinnung kann einerseits zu Organperfusionstörungen, andererseits durch den Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, gefolgt von einer reaktiven Hyperfibrinolyse, zu Blutungen führen. Unter der Vorstellung, dass Antithrombin die aktivierten, im Gefäßsystem zirkulierenden Gerinnungsfaktoren inhibiert, wurden Antithrombinkonzentrate in Einzelfällen [29, 44, 48] und in klinischen Studien [8] 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 Antithrombingruppen war jedoch nicht signifikant reduziert. Der Nachweis einer Senkung der Letalität einer DIC durch Gabe von Antithrombinkonzentraten anhand prospektiver, kontrollierter klinischer Studien wurde bislang nicht erbracht. Allerdings wurde bei der Subgruppenanalyse ein positiver Effekt nachgewiesen [31].

Ein erhöhter Verlust von Antithrombin liegt beim nephrotischen Proteinverlustsyndrom vor. Auch bei einem Aszites kann ein beträchtlicher Teil des Antithrombins in die Aszitesflüssigkeit verschoben werden.

8.1.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Antithrombinkonzentrate 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 verbrauchen, sofern vom Hersteller keine Stabilitätsdaten für längere Zeiträume vorliegen.

Geläufige Packungsgrößen sind 500, 1.000 IE.

8.1.5 Anwendung, Dosierung*

8.1.5.1 Indikationen

8.1.5.1.1 Angeborener Mangel an Antithrombin

Patienten mit angeborenem Antithrombinmangel können in der Regel effektiv mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. Treten thromboembolische Erkrankungen auf, ist nach der Akutbehandlung mit Antithrombin und Heparinen eine langfristige Behandlung mit oralen Antikoagulanzen erforderlich.

Die nachfolgenden Anwendungen von Antithrombin bei Patienten mit angeborenem Antithrombinmangel in besonderen klinischen Situationen basieren auf klinischen Erfahrungen [16], kontrollierte prospektive Studien fehlen:

| | |
|---|------|
| Zur Optimierung einer Heparintherapie, z.B. bei extrakorporaler Zirkulation, oder zur Rethromboseprophylaxe, kann die Antithrombinsubstitution erfolgen, bis die Umstellung auf orale Antikoagulation abgeschlossen ist. | 2 C+ |
| Die Antithrombinsubstitution zur Vermeidung von Thromboembolien kann in Situationen erfolgen, die mit erhöhtem Thromboembolie-Risiko einhergehen (z.B. Hüftgelenksarthroplastik). | 2 C+ |
| Bei Neugeborenen mit angeborenem Antithrombinmangel kann die Antithrombinsubstitution zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen in der Nachgeburtsphase erfolgen. | 2 C+ |
| Ein besonderes Problem stellt die Schwangerschaft bei angeborenem Antithrombinmangel dar. Zur Verhütung von thromboembolischen Komplikationen ist hier die Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen indiziert. Bei besonderer Thromboseneigung (peripartal, Wochenbett, Rezidivthrombosen, Kombination mit weiteren genetischen Thrombophiliedefekten, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Protein-C- und Protein-S-Mangel) kann die zusätzliche Substitution von AT angezeigt sein. | 2 C+ |

* * vgl. Abschnitt 0.4

Wird die Indikation zur Substitution mit Antithrombin gestellt, so sollte eine Antithrombinaktivität im Plasma > 70 % aufrechterhalten werden.

Die erforderliche Dosis lässt sich wie folgt abschätzen:

| |
|---|
| 1 Einheit AT/kg Körpergewicht hebt die Antithrombinaktivität um 1--2% an. |
|---|

Bei einer gleichzeitig mit der Antithrombinsubstitution durchgeführten Heparintherapie ist die Verkürzung der Halbwertszeit von 1,5-2,5 Tagen auf weniger als einen Tag zu berücksichtigen, d.h. eine Substitutionstherapie mit Antithrombin kann eine laufende Heparintherapie so verstärken, dass eine Blutungsgefahr durch überschießende Heparinwirkung entsteht.

8.1.5.1.2 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.

8.1.5.1.2.1 Verminderte Synthese

Tritt bei Patienten mit akutem oder chronischem Leberparenchymschaden eine Blutung auf, die durch einen Mangel an Faktoren II, VII, IX und X ausgelöst ist, so ist die Gabe von PPSB-Konzentraten indiziert (s. Kap. 7.2). In seltenen Fällen kann die zeitgleiche Substitution von Antithrombin zur Verhinderung der Gerinnungsaktivierung erforderlich sein.

8.1.5.1.2.2 Gesteigerter Verbrauch von Antithrombin

8.1.5.1.2.2.1 Antithrombin bei Sepsis

Um den potenziellen Benefit des entzündungshemmenden Effekts von Antithrombin klinisch zu bewerten, wurde eine umfangreiche klinische Studie mit Antithrombin versus Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen durchgeführt. Ziel war, durch Gabe von Antithrombin ein Multiorganversagen und andere Folgeerkrankungen der Sepsis zu mitigieren und die Überlebensrate zu verbessern. Bei 2.314 Patienten mit schwerer Sepsis wurde prospektiv die Wirkung der Antithrombingabe (30.000 IE über 4 Tage) gegen Placebo untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied in der 28-Tage-Mortalität (38,9% in der Gruppe mit Antithrombin vs. 38,7% in der Placebogruppe) und die Blutungsereignisse waren bei den mit Antithrombin behandelten Patienten signifikant häufiger (23,8% vs. 13,5%). Bei Betrachtung der Patienten (n = 698), die kein begleitendes Heparin erhalten hatten, deutete sich zwar eine Tendenz zur niedrigeren Mortalität in der mit Antithrombin behandelten Gruppe an, aber es gab auch bei dieser Betrachtung keinen signifikanten Unterschied [48]. Eine post hoc Analyse von 563 Patienten aus der vorgenannten Studie, die kein Heparin erhalten hatten und bei denen die Kriterien für die Diagnose einer disseminierten intravasalen Gerinnung erfüllt waren, konnte nur bei Betrachtung der Überlebensrate 28 Tage nach der Behandlung ein Unterschied gesehen werden; die Überlebensrate nach 90 Tagen war in beiden Gruppen vergleichbar (29,9% vs. 32,9% der Placebogruppe). Die mit Antithrombin behandelten Patienten mit schwerer Sepsis und DIC hatten jedoch eine höhere Inzidenz an Blutungskomplikationen [31]. Wurden von den 563 Patienten ausschließlich die 229 Patienten verglichen, die eine DIC aufwiesen, so zeigte sich in der Placebogruppe eine Sterblichkeit von 40% (46/115), wohingegen in der Antithrombingruppe nur 25,4% (29/114) der Patienten starben. Dieser Unterschied war sowohl nach 28 Tagen als auch nach 90 Tagen signifikant.

| |
|---|
| Bei Patienten mit schwerer Sepsis ohne DIC ist eine hochdosierte Antithrombingabe zur Nutzung des entzündungshemmenden Effekts nicht indiziert. |
|---|

| |
|-----------|
| 1B |
|-----------|

8.1.5.1.2.2.2 Antithrombin bei DIC

Es gibt nur einige kleinere klinische Studien zum Einsatz von Antithrombin bei DIC unterschiedlicher Genese [24, 29, 30]. Aufgrund der Daten erscheint bei einem entsprechendem klinischen Bild (zur DIC prädisponierende Grundkrankheit, begleitende Organ dysfunktionen und typische Veränderungen der Laborparameter) eine Substitution von Antithrombin auf Werte > 70% als gerechtfertigt. Dies wird unterstützt durch die Subgruppenanalyse der AT-Sepsis-Studie [31]. Dies gilt besonders, wenn aufgrund klinisch relevanter Blutungen die Gabe von Gerinnungsfaktoren erforderlich ist. Eine

Substitution von Antithrombin nur aufgrund von niedriger AT-Aktivität und ohne entsprechende klinische Symptomatik ist nicht gerechtfertigt.

| | |
|--|------|
| Bei nachgewiesener DIC und damit einhergehendem AT-Mangel soll die Substitution mit Antithrombin erfolgen. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 1 C+ |
|--|------|

8.1.5.1.2.3 Die Gabe von Antithrombin ist nicht indiziert bei:

- Leberzellschädigung bzw. Verminderung des Leberparenchyms, wenn ein ausgeglichenes Hämostasepotential auf niedrigem Niveau ohne Anzeichen einer DIC vorliegt und kein Blutungsrisiko besteht.
- erhöhtem Verlust von Antithrombin bei nephrotischem Syndrom und Aszites, da intravasal zugeführtes Antithrombin renal schnell wieder ausgeschieden wird bzw. in den Aszites abwandert und damit seine Funktion nicht erfüllen kann.
- Hämodilution, da Inhibitoren und Prokoagulatoren in gleicher Weise durch Verdünnung erniedrigt worden sind.

8.1.5.2 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- heparinhaltige Antithrombinkonzentrate 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.

8.1.6 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

8.2 Protein-C-Konzentrat

8.2.1 Herstellung

Zusammen mit den übrigen Faktoren des Prothrombinkomplexes wird Protein C aus kryopräzipitatarmen Plasmapools an Ionenaustauscher gebunden. Protein C wird dann aus dem Eluat durch eine Immunaффinitäts-Chromatographie 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.

8.2.2 Wirksame Bestandteile

Das Präparat enthält das nicht aktivierte Protein C sowie Humanalbumin zur Stabilisierung.

8.2.3 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 [19].

Durch den endothelständigen Thrombomodulin/Thrombinkomplex wird Protein C zu APC aktiviert. Zusammen mit dem Protein S katalysiert APC die Proteolyse der aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII. Es schaltet dadurch die nachfolgende Aktivierung des Faktors X sowie des Prothrombins - über die sog. Prothrombinase - ab. Hierdurch erlischt die Faktor-X-Aktivierung und die Thrombinbildung. Die aktivierte Blutgerinnung kommt zum Stillstand. Mit abnehmender Thrombinkonzentration wird auch der thrombinaktivierbare Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) nicht mehr aktiviert, so dass tPA und Plasmin am Fibringerinnsel andocken können. Darüber hinaus inaktiviert APC auch den

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI 1) und wirkt durch tPA-Freisetzung profibrinolytisch.

Angeborene Protein-C-Mängel 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-Mängel (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. der Purpura fulminans oder der Thrombose arterieller Gefäße (Niere) - kommen. Patienten mit Protein-C-Mangel haben ein hohes Risiko für rezidivierende arterielle und venöse Thrombosen [15, 25]. Mit Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen aus der Gruppe der Cumarine kann es bei diesen Patienten zu Hautnekrosen infolge lokaler thrombosierender Prozesse der Hautgefäße kommen, hervorgerufen durch eine Hyperkoagulämie, die durch die längeren Halbwertszeiten der gerinnungsfördernden Faktoren gegenüber der sehr kurzen Halbwertszeit des Protein C erzeugt wird (s. Kap. 6, 6.3.1.).

Erworbene Mangelzustände von Protein C können durch vermehrten Verbrauch, eingeschränkte Synthese oder beides entstehen.

Ein vermehrter Verbrauch findet sich bei DIC, bei erworbener Purpura fulminans auf dem Boden einer bakteriellen Sepsis (Meningokokkensepsis) oder Varizelleninfektion, bei schwerer Präeklampsie sowie bei Patienten in der akuten Phase eines HELLP-Syndroms bei Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), Colitis ulcerosa und IgG-Paraproteinämie.

Eine verminderte Synthese wird bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, die mit Proteinbiosynthesestörungen in den Hepatozyten einhergehen, unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen, bei Vitamin-K-Mangel, gesunden Neugeborenen sowie unter einer Behandlung mit Asparaginase und Fluorouracil beobachtet.

Die Kombination von vermehrtem Verbrauch und verminderter Synthese findet man in der postoperativen Phase nach Lebertransplantation, bei chronischer Hämodialyse und Krankheitsbildern mit Verlust- und Verbrauchskoagulopathie.

Die Halbwertszeit beträgt 4,5-16 Stunden. Bei gesteigertem Verbrauch ist die Halbwertszeit deutlich verkürzt.

8.2.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Protein-C-Konzentrat muss bei 2° C-8° C gelagert, darf jedoch nicht eingefroren werden. Lichtschutz ist erforderlich, die gebrauchsfertige Lösung muss unverzüglich verwendet werden. Protein-C-Konzentrat ist im aufgelösten Zustand unter den Bedingungen einer kontinuierlichen Infusion bei 30° C über 32 h stabil und kann mit 0,9% NaCl, 5% Glukose oder Ringer-Laktat verdünnt werden.

Packungsgrößen mit 500 und 1.000 IE pro Abfüllung sind erhältlich.

8.2.5 Anwendung, Dosierung*

8.2.5.1 Indikationen

Protein-C-Konzentrat ist derzeit zugelassen zur Behandlung der Purpura fulminans und bei cumarininduzierten Hautnekrosen bei Patienten mit schwerem kongenitalen Protein-C-Mangel [22, 23].

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: | 1C |
| <ul style="list-style-type: none">• vor Operationen oder invasiven Eingriffen,• zu Beginn einer Cumarintherapie,• wenn eine Cumarintherapie allein nicht ausreicht,• wenn eine Cumarintherapie nicht möglich ist. | |

8.2.5.2 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 der Recovery und der Halbwertszeit wird vom Hersteller eine Initialdosis von 60-80 IE/kg KG angeraten.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Protein-C-Aktivitätsbestimmung ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses muss die Aktivität vor Beginn der Substitution, dann bis zur

Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2x 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 cumarininduzierter 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 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.

8.2.5.3 Art der Anwendung

Protein-C-Konzentrat wird nach Auflösen in sterilem Wasser für Injektionszwecke 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 Körpergewicht von < 10 kg sollte die Injektionsgeschwindigkeit nicht mehr als 0,2 ml/kg/min betragen.

8.2.5.4 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe des Präparates, gegen Mausproteine oder Heparin.

8.2.6 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

8.3 Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C

8.3.1 Herstellung

Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (Drotrecogin alfa (aktiviert)) wird gentechnisch hergestellt. Die inaktive Vorstufe – rekombinantes humanes Protein C – wird in der menschlichen Nierenzelllinie HEK 293 hergestellt, von den Zellen in das umgebende Medium sezerniert und mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Die Aktivierung des Zymogens erfolgt wie im menschlichen Plasma durch Thrombin. Das Produkt, Drotrecogin alfa (aktiviert), ist bis auf das Glykosilierungsmuster identisch mit der im menschlichen Plasma vorkommenden Form. Eine erneute Säulenchromatographie ergibt das hochreine Drotrecogin alfa (aktiviert).

8.3.2 Wirksame Bestandteile

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist die rekombinante Form des natürlicherweise im Plasma vorkommenden aktivierten Protein C. Es unterscheidet sich vom nativen Molekül nur durch einzelne Oligosaccharide im Kohlenhydratanteil.

8.3.3 Physiologische Funktion und Wirkungen

Das Therapiekonzept mit supraphysiologischer Dosierung bei aktiviertem Protein C unterscheidet sich deutlich von der Substitution mit Protein-C-Konzentrat bei angeborenem Mangel (s. 8.2).

Aktiviertes Protein C, der physiologische Inhibitor der Gerinnungsaktivierung, wird durch an Thrombomodulin gebundenes Thrombin aus seiner inaktiven Form, Protein C, konvertiert [28]. Aktiviertes Protein C wirkt antithrombotisch und profibrinolytisch [3]. Die antithrombotischen Eigenschaften beruhen auf der Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und der daraus resultierenden Verringerung der Thrombinbildung über einen negativen Rückkopplungsmechanismus. Aktiviertes Protein C wirkt profibrinolytisch, indem es den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI 1) hemmt und die Aktivierung des thrombinaktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI) verhindert.

In Phase-II-Studien mit aktiviertem Protein C wurde bei Patienten mit schwerer Sepsis eine dosisabhängige Reduktion erhöhter D-Dimer-Plasmakonzentrationen und Interleukin-6-Serumkonzentrationen sowie anderer Inflammations- und Gerinnungsparameter beschrieben [26]. In teilweise experimentellen Untersuchungen wurden antiinflammatorische [47] und cytoprotektive Wirkungen beschrieben [40].

Die Inaktivierung von Drotrecogin alfa (aktiviert) erfolgt durch endogene Plasmaproteaseinhibitoren. Die Eliminationshalbwertszeit wird mit 1,6 Stunden angegeben; sie kann bei gesteigertem Verbrauch und bei Sepsis deutlich verkürzt sein.

8.3.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist bei +2° C bis +8° C im Kühlschrank im Umkarton (Lichtschutz) zu lagern. Die Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung beträgt 3 Jahre.

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist in Durchstechflaschen zu 5 mg und 20 mg lieferbar. Nach dem Auflösen des Pulvers in Aqua pro injectione (2,5 ml für die 5 mg bzw. 10 ml für die 20 mg Durchstechflasche) erhält man eine Stammlösung, die 2 mg Drotrecogin alfa (aktiviert)/ml enthält.

Die Stammlösung ist bei Raumtemperatur (15-30° C) ca. 3 Stunden haltbar. Sie muss dann mit steriler 0,9% NaCl-Lösung auf eine Konzentration von 100 µg/ml oder 200 µg/ml zur gebrauchsfertigen Infusionslösung verdünnt werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung kann bei Raumtemperatur bis zu 14 Stunden verwendet werden.

8.3.5 Anwendung, Dosierung*

8.3.5.1 Zugelassene Indikation

In der zur Zulassung führenden Phase-III-Studie an 1.690 Patienten hat Drotrecogin alfa (aktiviert) in einer Dosierung von 24 µg/kg KG/Stunde über 96 Stunden bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis (s. Tabelle 8.3.5.1) zu einer statistisch signifikanten Senkung (29,4% Drotrecogin vs. 34,6% Placebo) der 28-Tage-Gesamtletalität geführt [9]. Der Überlebensvorteil war bei den Patienten mit einem initialen APACHE-II-Score > 25 auch nach 36 Monaten noch nachweisbar [7]. Bei Vorliegen von lediglich einem Organversagen bzw. einem APACHE-II-Score < 25 war der Überlebensvorteil nicht signifikant. Eine Anschlussstudie bei Patienten mit Sepsis, die lediglich ein sepsisbedingtes Organversagen hatten und bei denen der APACHE-Score < 25 lag, wurde nach Einschluss von 2.640 Patienten nach einer Interimsanalyse abgebrochen, nachdem hinsichtlich der Überlebensrate kein günstiger Effekt zu erwarten war (20,7% Drotrecogin vs. 21,9% Placebo). In dieser Studie waren unter Drotrecogin alfa (aktiviert) häufiger Blutungsereignisse (10,9% vs. 6,4%) aufgetreten [3, 43]. In einer weiteren einarmigen, offenen Anwendungsstudie an 2.378 Patienten mit schwerer Sepsis und Mehrorganversagen wurde ebenfalls eine im Vergleich zu den oben genannten Studien (3,5% bei [9]) höhere Inzidenz (6,5%) an schwerwiegenden Blutungskomplikationen gesehen [10].

Tab. 8.3.5.1: ACCP/SCCM-Kriterien für SIRS und Sepsis [2]

| |
|--|
| <p>Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</p> <p>Eine systemische inflammatorische Antwort auf verschiedene klinische Auslöser bei Vorliegen von wenigstens 3 der 4 folgenden Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none">• Körperkerntemperatur $\geq 38^{\circ}$ C oder $\leq 36^{\circ}$ C• Herzfrequenz ≥ 90/min, ausgenommen Patienten mit einer bekannten Erkrankung oder Therapie, die eine Tachykardie verhindert• Atemfrequenz ≥ 20/min oder $\text{PaCO}_2 \leq 32$ Torr oder maschinelle Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz• Leukozytenzahl > 12.000 Zellen/mm^3, < 4.000 Zellen/mm^3 oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten |
| <p>Sepsis</p> <p>Nachweis einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS) auf eine bestätigte oder vermutete Infektion. Eine vermutete Infektion liegt vor beim Nachweis von wenigstens einem der folgenden Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nachweis von Leukozyten in einer normalerweise sterilen Körperflüssigkeit• Perforation eines Hohlorgans• radiologischer Nachweis einer Pneumonie in Verbindung mit der Produktion purulenten Sputums• Vorliegen eines Syndroms mit einem hohen Infektionsrisiko (z.B. aufsteigende Cholangitis) |
| <p>Schwere Sepsis</p> <p>Vorliegen einer Sepsis mit wenigstens einem der 5 folgenden Kriterien für eine</p> |

Organdysfunktion:

• **Kardiovaskuläre Dysfunktion**

während mindestens 1 h systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 70 mmHg trotz adäquater intravasaler Volumenfüllung oder Einsatz von Vasopressoren mit dem Ziel, einen systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder einen mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 70 mmHg zu erreichen

• **Renale Dysfunktion**

während mindestens 1 h eine Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg Körpergewicht trotz adäquater Volumensubstitution

• **Respiratorische Dysfunktion**

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ mmHg zusammen mit anderen Organdysfunktionen oder ≤ 200 mmHg bei isoliertem Lungenversagen

• **Hämatologische Dysfunktion**

Thrombozytenzahl < 80.000 mm³ oder Reduktion um 50% innerhalb der letzten 3 Tage

• **Metabolische Dysfunktion**

pH-Wert $\leq 7,3$ oder Basenüberschuss von $\geq 5,0$ mmol/l mit einem auf das 1,5-Fache des Normalwertes erhöhten Plasmalaktat Spiegel

| | |
|---|------------|
| Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen sepsisbedingt mindestens zwei Organsysteme versagen, sollte die Behandlung mit Drotrecogin alfa (aktiviert) zusätzlich zu der Standardtherapie erfolgen. Die Therapie mit Drotrecogin alfa (aktiviert) sollte innerhalb von 48 Stunden nach der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion begonnen werden. | 1 B |
| Es besteht keine Indikation für die intravenöse Gabe von aktiviertem Protein C (Drotrecogin alfa) bei Patienten mit Sepsis, bei denen nur ein Organsystem sepsisbedingt versagt oder die einen APACHE-Score unter 25 haben. | 1 B |

8.3.5.2 Dosierung, Art der Anwendung

Der Inhalt der Durchstechflasche Drotrecogin alfa (aktiviert) 5 mg/20 mg wird mit Wasser für Injektionszwecke (0,5 ml/mg) unter aseptischen Bedingungen gelöst. Das gelöste Präparat wird dann mit 0,9% NaCl zur verbrauchsfertigen Infusionlösung verdünnt. Drotrecogin alfa (aktiviert) wird als intravenöse Infusion körperlsgewichtsbezogen (24 µg/kg/Stunde) verabreicht. Drotrecogin alfa (aktiviert) sollte über einen eigenen intravenösen Zugang oder ein eigenes Lumen eines zentralvenösen Multilumen-Katheters verabreicht werden. Die Infusionsdauer sollte 96 Stunden betragen.

Die empfohlene Dosis von Drotrecogin alfa (aktiviert) beträgt 24 µg/kg/Stunde als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 96 Stunden. Wird die Infusion unterbrochen, sollte Drotrecogin alfa (aktiviert) erneut mit einer Infusionsrate von 24 µg/kg/Stunde gegeben werden, bis die empfohlene Gesamtdauer der Infusion von 96 Stunden erreicht ist.

Die gleichzeitige Gabe von Heparin (unfraktioniert UFH oder fraktioniert NMH) und Drotrecogin alfa (aktiviert) ergab bei Patienten mit schwerer Sepsis zwar vermehrt Blutungsereignisse (12,4% vs. 10,9%), aber die Inzidenz an ischämischen Schlaganfällen war geringer (0,3% vs. 1,3%). Die gleichzeitige Gabe von Heparin hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Drotrecogin alfa (aktiviert) gemessen an der Mortalität in beiden Gruppen (28,3% mit Heparin vs. 31,9% ohne Heparin) [36].

Bei Auftreten einer schweren Blutungskomplikation ist die Infusion von Drotrecogin alfa (aktiviert) zu unterbrechen. Sistiert die Blutung, so kann nach Abwägung des Nutzens und der Risiken für den Patienten die Infusion wieder fortgesetzt werden. Drotrecogin alfa (aktiviert) soll 2 Stunden vor dem Beginn von Maßnahmen mit möglichem Blutungsrisiko abgesetzt werden. 12 Stunden nach größeren invasiven Eingriffen oder Operationen oder direkt nach unkomplizierten kleineren Eingriffen kann Drotrecogin alfa (aktiviert) erneut gegeben werden, wenn ein adäquater Gerinnungsstatus wiederhergestellt ist.

Während der Drotrecogin-alfa(aktiviert)-Infusion sollten als Teil der Routinemaßnahmen wiederholte Messungen der Gerinnungsparameter erfolgen (z.B. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), Thromboplastinzeit (TPZ, Quickwert), Thrombozytenzahl). Lassen aufeinanderfolgende Gerinnungsanalysen eine unkontrollierte oder zunehmende Gerinnungsstörung erkennen, muss der Nutzen einer Fortsetzung der Infusion gegen das potenzielle Blutungsrisiko bei den betreffenden Patienten abgewogen werden.

8.3.5.3 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Für die Behandlung von Kindern ist Drotrecogin alfa (aktiviert) nicht zugelassen. Eine Studie bei pädiatrischen Patienten (< 17 Jahre) mit schwerer Sepsis und respiratorischem und kardiovaskulärem Versagen wurde nach einer Interimsanalyse nach Einschluss von 400 der 600 geplanten Patienten gestoppt. Es war kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zu erwarten (17,1% vs. 17,3%), aber bei vier Kindern, die mit Drotrecogin behandelt worden waren, wurden ZNS-Blutungen festgestellt gegenüber einem Kind mit ZNS-Blutung in der mit Placebo behandelten Gruppe. Drei der vier Kinder mit ZNS-Blutung in der Drotrecogin behandelten Gruppe waren unter 60 Tage alt.

| | |
|--|-----|
| Bei Kindern sollte Drotrecogin alfa (aktiviert) nicht angewandt werden [41]. | 1 C |
|--|-----|

Da Drotrecogin alfa (aktiviert) das Blutungsrisiko erhöhen kann, ist es kontraindiziert bei:

1. aktiver innerer Blutung,
2. Patienten mit intrakranieller pathologischer Veränderung, Neoplasma oder Hinweis auf eine zerebrale Herniation,
3. gleichzeitiger Heparintherapie mit ≥ 15 IE/kg/Stunde,
4. bekannter Blutungsneigung mit Ausnahme einer durch Sepsis bedingten akuten Gerinnungsstörung,
5. schwerer chronischer Lebererkrankung,
6. Thrombozytenzahl $< 30.000/\mu\text{l}$, auch wenn die Thrombozytenzahl durch Gabe von Thrombozytenkonzentraten angehoben wurde,
7. Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, z.B. in folgenden klinischen Situationen:
 - a) ede größere Operation in Vollnarkose oder Spinalanästhesie innerhalb von 12 Stunden unmittelbar vor Beginn der Arzneimittelanwendung, in der postoperativen Phase bei Anzeichen einer aktiven Blutung oder wenn eine Operation während der Arzneimittelanwendung geplant oder vorhersehbar ist,
 - b) schweres Schädelhirntrauma mit Hospitalisierung, neurochirurgische Operation (kranial oder spinal), schwere Gehirnverletzung, intrakranielle arteriovenöse Missbildung oder zerebrales Aneurysma in der Anamnese; hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate; Epiduralkatheter oder Notwendigkeit eines Epiduralkatheters während der Behandlungsdauer,
 - c) angeborene Blutungsneigung,
 - d) gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen mit medizinischer Intervention, sofern keine definitive chirurgische Versorgung erfolgt ist,
 - e) Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko.

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Drotrecogin alfa (aktiviert), einem der Hilfsstoffe oder bovinem Thrombin (kann in Spuren aus dem Herstellungsprozess vorhanden sein).

Da Drotrecogin alfa (aktiviert) das Blutungsrisiko erhöht, sollten außerdem in folgenden Situationen die Risiken gegen den erwarteten Nutzen abgewogen werden:

1. innerhalb der letzten 3 Tage durchgeführte thrombolytische Therapie,
2. Gabe von oralen Antikoagulanzen innerhalb der letzten 7 Tage,
3. Gabe von Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten 7 Tage,
4. ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate,
5. jede andere Störung, bei der es nach dem Urteil des behandelnden Arztes zu einer relevanten Blutung kommen kann.

8.3.6 Unerwünschte Wirkungen

Drotrecogin alfa (aktiviert) kann ein bestehendes Blutungsrisiko erhöhen [10]. In allen bisher durchgeführten kontrollierten Studien waren die Blutungsereignisse bei den mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten häufiger als in den jeweiligen Placebogruppen. Das Blutungsrisiko muss deshalb immer gegenüber dem Therapienutzen für den Patienten abgewogen werden. Bei lebensbedrohlichen schweren Blutungen ist die Zufuhr von Drotrecogin alfa (aktiviert) sofort zu unterbrechen und die Indikation neu zu bewerten.

8.4 C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat

8.4.1 Herstellung

Das C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Konzentrat wird aus kryopräzipitatarmem Plasma durch Adsorption und Ionenaustausch-Chromatographie gewonnen. Das Präparat liegt in lyophilisierter Form vor. In Deutschland ist bisher nur ein pasteurisiertes C1-INH-Konzentrat zugelassen.

8.4.1.1 Qualitätskriterien

Zur Elimination und Inaktivierung von Viren wird das in Deutschland zugelassene C1-INH-Konzentrat neben mehreren Reinigungsschritten auch einem Pasteurisierungsschritt unterzogen (Erhitzung in wässriger Lösung für 10 Stunden bei 60° C).

8.4.2 Wirksame Bestandteile

Der wirksame Bestandteil des Präparates ist menschlicher C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH). Als Stabilisator sind geringe Mengen an Aminoessigsäure enthalten.

8.4.3 Physiologische Funktion

C1-INH ist ein Akutphasenprotein; die Konzentration in normalem menschlichem Plasma beträgt 240-270 mg/L. Definitionsgemäß entspricht die Aktivität in 1 ml frischem Citratplasma einer Einheit (1 E). Bei Infektionen kann der Spiegel bis auf das Zweifache ansteigen.

Außer im Plasma ist C1-INH auch in Plazenta, Leberzellen, Monozyten und Thrombozyten nachweisbar. Der therapeutische Effekt von C1-INH-Konzentrat entsteht durch die Substitution der fehlenden Inhibitoraktivität und damit in der 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 der Gerinnungsfaktoren XIIa und seiner Fragmente. Neben Alpha-2-Makroglobulin ist C1-INH damit der wichtigste körpereigene Hemmstoff des Kallikrein im Plasma.

Pharmakologische Daten bei HAE-Patienten zeigten eine Streubreite der Halbwertszeit von 1,1-12,4 Tagen, die mittlere In-vivo-Recovery betrug bei diesen Patienten 82%, nach Applikation des Präparates erreicht die messbare C1-INH-Aktivität nach ca. 1 Stunde das Maximum. Bei Gabe von 1 E/kg KG steigt die Aktivität abhängig von der individuellen klinischen Situation um 1-3% an. Die Halbwertszeit eines dampfbehandelten, in Deutschland nicht zugelassenen C1-INH-Konzentrates betrug in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie funktionell gemessen 38 Stunden [35].

8.4.4 Lagerung, Haltbarkeit, Packungsgrößen*

Das Präparat ist bei +2° C- +25° C aufzubewahren; die Verwendbarkeitsdauer beträgt 30 Monate. Das gelöste Präparat ist sofort zu verbrauchen.

C1-INH ist in Packungen zu 500 IE verfügbar.

8.4.5 Anwendung, Dosierung*

8.4.5.1 Indikationen

8.4.5.1.1 Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

Beim angeborenem, autosomal dominant vererbtem Mangel an C1-INH kann es zu länger andauernden Schwellungen vor allem im Magen-Darm-Trakt, im Kopf-Hals-Bereich oder am gesamten Integument und besonders auch an Händen und Füßen kommen. Auch Genitalödeme einschließlich Paraphimose treten auf. Glottisödeme können durch Verlegung der Atemwege akute, lebensbedrohliche Erstickungsanfälle auslösen [13].

Laborchemisch 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).

Ein deutlicher Anstieg der Bradykininkonzentration im Plasma während akuter Attacken konnte sowohl bei Patienten mit HAE als auch bei Patienten mit erworbenem Angioödem

(AAE) beobachtet werden. Unter Infusion von C1-Esterase-Inhibitor konnte ein baldiges Absinken der erhöhten Bradykininkonzentration beobachtet werden [42].

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien konnte die Wirksamkeit eines C1-INH-Konzentrates zur Behandlung des HAE Typ I und II nachgewiesen werden [35, 49]. 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) [49].

Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie bestätigt [35].

C1-INH-Konzentrat kann bei akuten Schüben von Angioödem, aber auch zur Prophylaxe vor Operationen eingesetzt werden [4, 5, 18, 34, 39]. Bei akuter Symptomatik wie Larynxödem, ZNS-Beteiligung sowie schweren Schwellungen der inneren Organe gibt es zur Substitutionstherapie mit C1-INH-Konzentrat keine therapeutische Alternative [13, 14, 34].

| | |
|--|------|
| 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 [49]. Die Frage, wie eine Dauerprophylaxe oder Bedarfstherapie mit C1-INH-Konzentrat zu bewerten sind, ist z.Z. Gegenstand klinischer Untersuchungen.

Eine prospektive Untersuchung bei 30 Patienten zeigt eine Attackenfreiheit bei 15 Patienten und eine deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit bei den restlichen 15 Patienten unter Dauerprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat [37, 38]. Bei Schwangeren bzw. Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch, bei Kindern sowie bei Patienten, bei denen sich unter der Androgen-Dauertherapie schwere Nebenwirkungen wie Leberadenome und hepatozelluläres Karzinom, Depressionen, Amenorrhoe, arterielle Hypertonie, ausgeprägte Virilisierung und Hirsutismus manifestiert haben, ist eine Bedarfstherapie bzw. bei rezidivierender schwerer Symptomatik eine Dauersubstitution mit C1-INH-Konzentrat die einzig mögliche Therapie [1, 33, 34]. Kosten und Risiken einer solchen Dauersubstitutionstherapie mit C1-INH-Konzentrat sind gegen die Risiken einer Androgen-Langzeithherapie abzuwägen [12, 18].

8.4.5.1.2 Erworbenes Angioödem

Erworbene Mangelzustände an C1-Esterase-Inhibitor (sog. „acquired angioedema“ (AAE)) sind selten. Sie kommen bei lymphoproliferativen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder malignen Tumoren und im Zusammenhang mit der Anwendung von bestimmten Medikamenten wie z.B. ACE-Hemmern vor (AAE Typ I), vereinzelt jedoch auch ohne eine solche Grunderkrankung (AAE Typ II mit Autoantikörpern gegen C1-INH) und treten meist erst nach dem 40. Lebensjahr auf [27].

Die klinischen Symptome des AAE sind mit denen des HAE vergleichbar, Schweregrad und die Häufigkeit der Attacken variiert meist mehr als beim angeborenen Mangel. Therapeutisch sollte, falls bekannt, zunächst die Grunderkrankung behandelt werden.

Patienten mit erworbenem Angioödem mit schweren oder lebensbedrohlichen Attacken oder vor operativen Eingriffen sind erfolgreich mit C1-INH-Konzentrat analog zur Therapie bei Patienten mit HAE behandelt worden [6, 11, 17, 27]. Bei Patienten, bei denen Antikörper gegen den C1-INH bestehen (meist AAE Typ II), kann die Wirkung durch eine rasche Inaktivierung des zugeführten C1-INH abgeschwächt sein oder völlig fehlen [6, 17, 46]. Unter einer Dauertherapie mit C1-INH-Konzentrat bei erworbenem Mangel kann daher die zunächst gebesserte klinische Symptomatik unter Umständen im Verlauf wieder zunehmen [11].

| | |
|--|------|
| Zur Behandlung des erworbenen Angioödems Typ I und II kann die Gabe von C1-Inhibitor erfolgen. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 2 C+ |
|--|------|

8.4.5.2 Dosierung

8.4.5.2.1 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 15-30 E/kg KG. Dies entspricht bei Kindern meist 500-1.000 E und bei Erwachsenen 1.000-2.000 E 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 500-1.000 E 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 E mit nachfolgender Infusion von 0,5-1 E/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 [37].
- Dauerprophylaxe:
Die Gabe von 25 E/kg KG C1-INH-Konzentrat jeden 3. Tag führte zu einem statistisch signifikanten niedrigeren Symptom-Score im Vergleich zur Placebogruppe [49]. Vorläufige Daten zeigen, dass mit einer Dosis von 500-1.000 E C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat zwei- bis dreimal pro Woche eine Attackenfreiheit oder deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit erreicht werden kann [37, 38].

8.4.5.2.2 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 [4, 6, 17, 27].

8.4.5.3 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Kontraindikationen sind bisher nicht bekannt.

8.4.6 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

8.5 Dokumentation

Für C1-Inaktivator-, Antithrombin-, Protein-C-Konzentrate besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz*.

8.6 Literatur

- [1] Abinum M: Hereditary angio-oedema in children. Lancet 353, 2242 (1999)
- [2] ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20, 864-874 (1992)
- [3] Abraham E, Laterre P-F, Garg R, et al. (ADDRESS study group): Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 353, 1332-1338 (2005)

* 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.

- [4] Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 71, 206-215 (1992)
- [5] Agostoni A, et al.: Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Allergy Clin Immunol* 114, S51-131 (2004)
- [6] 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* 83, 1794-1799 (1989)
- [7] Angus DC, Laterre P-F, Helterbrand J, et al.: The effects of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 11, 2207-2218 (2004)
- [8] Baudo F, Caimi TM, deCataldo F, Ravizza A, 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* 24, 336-342 (1998)
- [9] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. (PROWESS study group): Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344, 699-709 (2001)
- [10] Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, et al.: Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US). A single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 125, 2206-2216 (2004)
- [11] 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 Allerg Clin Immunol* 83, 677-682 (1989)
- [12] Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P: Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 353, 1066-1067 (1999)
- [13] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356, 213-217 (2000)
- [14] Bosch S: Erstickung infolge C1-Inhibitormangel. *Der Notarzt* 14, 39-41 (1998)
- [15] Branson HE, Marble R, Katz J, Griffin JH: Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 2, 1165-1168 (1983)
- [16] Bucur S, Levy J, Despotis G, Spiess B, Hillyer C: Uses of antithrombin concentrate in congenital and acquired disorders. *Transfusion* 38, 481-498 (1998)
- [17] Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P et al.: Autoimmune C1 inhibitor deficiency: Report of eight patients. *Am J Med* 95, 169-175 (1993)
- [18] Cicardi M: Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 334, 1666-1667 (1996)
- [19] Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 314, 1298-1304 (1986)
- [20] Commission of the European Communities: Core SPC Antithrombin III; 163-167 (1992)
- [21] Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, 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* 24, 663-672 (1998)
- [22] EMEA - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/1382/01, Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten, Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): CEPROTIN. London 2001
- [23] Ettinghausen CE, Veldmann A, Beeg Th, Schneider W, et al.: Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thrombosis and Hemostasis* 25, 537-541 (1999)
- [24] Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C: Double-blind, Placebo-controlled Trial of Antithrombin III Concentrates in Septic Shock With Disseminated Intravascular Coagulation. *Chest* 104, 882-888 (1993)
- [25] Griffin JH, Evatt B, Zimmermann TS, Kleiss AJ, et al.: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 68, 1370-73 (1981)
- [26] Hartman DL, Bernard GR, Helterbrand JD, Yan SB, Fisher CJ: Recombinant human activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis. *Intensive Care Med* 24, Suppl. 1, 77 (1998)
- [27] Heymann WR: Acquired angioedema. *J Amer Acad Derm* 36, 611-615 (1997)

- [28] Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke M, Inthorn D, Fertmann J, Schildberg FW, Menger MD: Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. *Crit Care Med* 32, 1011-1017 (2004)
- [29] Inthorn D, Hoffmann N, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Antithrombin III Supplementation in Severe Sepsis: Beneficial Effects on Organ dysfunction. *Shock* 5, 328-443 (1997)
- [30] Inthorn D, Hoffmann N, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Effect of Antithrombin III Supplementation on Inflammatory Response in Patients with Severe Sepsis. *Shock* 2, 90-96 (1998)
- [31] 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* 4, 90-97 (2006)
- [32] Kreuz WD, et al.: Therapy of Acquired Antithrombin III Deficiency in Childhood. *Biol Clin Haematol* 9, Suppl. 1, 105-111 (1987)
- [33] Kreuz W, Schmid B: Das hereditäre Angioödem - Komplikationen während der Schwangerschaft und unter oraler hormoneller Kontrazeption. *Gyn* 3, 188-190 (1998)
- [34] Kreuz W, Fischer D, Martinez-Saguer I, Heller C, et al.: C1-esterase inhibitor substitution in hereditary angioedema. *Biomedical Progress* 12, 1-7 (1999)
- [35] Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, et al.: A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 38, 540-549 (1998)
- [36] Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, Duncan W, Janes J, Booth FV, Wang D, Sundin DP, Macias WL (XPRESS Study Group): Prophylactic Heparin in Patients with Severe Sepsis Treated with Drotrecogin Alfa (Activated). *Am J Resp Crit Care Med* (2007): 176:483-90
- [37] 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* 158, Suppl. 3, 213-214 (1999)
- [38] 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* 94, 233a (1999)
- [39] Mohr M, Pollok-Kopp B, Götze O, Buchardi H: Die Anwendung eines C1-Inhibitor-konzentrats zur präoperativen Kurzzeitprophylaxe bei zwei Patienten mit hereditärem Angioödem. *Anaesthesist* 45, 626-630 (1996)
- [40] Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH: The cytoprotective Protein C Pathway. *Blood* 109, 3161-3172 (2007)
- [41] Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al.: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 369, 836-843 (2007)
- [42] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, et al.: Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 351, 1693-1697 (1998)
- [43] Parrillo JE: Severe sepsis and therapy with activated protein C. *N Engl J Med* 353, 1398-1400 (2005)
- [44] Redens TB, Leach WJ, Bogdanoff DA, Emerson Jr. TE: Synergistic protection from lung damage by combining antithrombin-III and alpha-1-proteinase inhibitor in the E.coli endotoxemic sheep pulmonary dysfunction model. *Circulatory Shock* 26, 15-26 (1988)
- [45] Rosenberg R, Damus PS: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* 248, 6490-6505 (1973)
- [46] Späth PJ, Wüthrich B: Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (Hrsg.), *The Complement System*, 2. Ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 335-410 (1998)
- [47] Summer WR: Severe sepsis: New concepts in pathogenesis and management. *Am J Med Sci* 328, 193-195 (2004)
- [48] Warren BL, Eid A, Singer P et al. (KYBersept study group): High-dose antithrombin III in severe sepsis - a randomized controlled trial. *JAMA* 286, 1869-1878 (2001)
- [49] Waytes TA, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 334, 1630-1634 (1996)

9 Humane Immunglobuline

9.1 Herstellung

Humane Immunglobuline (Ig) werden mittels verschiedener Verfahren (enzymatische und/oder chemische sowie chromatografische Behandlung) aus menschlichem Plasma hergestellt [33, 95, 103, 118]. Spenderselektion, schonende Separationsverfahren und effektive Schritte zur Inaktivierung resp. Entfernung von umhüllten und nicht umhüllten Viren sind die für Qualität, Verträglichkeit und Unbedenklichkeit entscheidenden 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.

9.1.1 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 50-120 g/L (ivIg) bzw. 160 g/L und 165 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 [95]. 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 mindestens 90%, der an Polymeren und Aggregaten darf höchstens 3% betragen. IvIg-Präparate müssen mindestens 0,5 U Anti-HBs-Antikörper pro Gramm Immunglobulin enthalten [95].

9.2 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, Fructose, Sorbitol, Maltose) und Nicotinamid in teilweise hoher Konzentration [33, 41].

9.2.1 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. Die meisten verfügbaren Präparate enthalten mehr als 90% monomeres IgG1-4- 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. Es werden inzwischen mehrere ivIg-Präparate mit sehr niedriger IgA-Konzentration angeboten, die vor allem bei Patienten mit nachweisbaren, klinisch relevanten Antikörpern gegen IgA-Moleküle eingesetzt werden [25]. Alternativ können in solchen Fällen subkutane Immunglobuline ohne erhöhtes Risiko einer anaphylaktischen Reaktion verabreicht werden [32, 54].

9.2.2 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. 9.2.2.1).

Tab. 9.2.2.1: Spezifische Immunglobuline (nach [95] u.a. Ang.)

| Spezifität | Präparate | Proteinkonzentration (g/L) | Mindestgehalt spezifischer Antikörper (IE/ml)* |
|---------------------------|--------------|----------------------------|--|
| Anti-D (Rh ₀) | imIg ivIg | 100-180** | 500-1.000 (= 100-200 µg) 500-750 (= 100-150 µg) |
| CMV | ivIg | 50; 100 | 50 |
| HBV | imIg ivIg | 100-180 100 | 200 50 |
| Rabies | imIg | 100-180 | 150 |
| Tetanus | imIg | 100-180 | 100 |
| VZV | imIg ivIg | 100-180 100 | 100 25 |

*WHO-Standard; bei lyophilis. Präparaten nach Lösung gem. Vorschrift

**unterschiedliche Konzentrationen je nach Hersteller

9.3 Physiologische Funktion

Humane Immunglobuline lassen sich in 5 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, 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 > 90% monomeres IgG1-4, wenig IgA und IgM und kein IgE und IgD.

Infolge des großen Spenderpools (> 1.000-80.000 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 > 1.000 enthält so jede gewonnene IgG-Charge das „Antikörper-Repertoire der Spezies Mensch“. Eine Schutzwirkung von ivIg-Präparaten gegenüber experimentellen Infektionen wurde für alle im Handel verfügbaren Präparate nachgewiesen. Aufgrund der unterschiedlichen experimentellen 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, können die Immunantwort modulieren und zu einer passageren Blockade von Fc-Rezeptoren im RES führen [9, 19, 23, 33, 62, 65, 90, 121].

Die Gabe von ivIg in therapeutischen Dosen führt zu einem steilen Anstieg der Serumkonzentration, gefolgt von einem Abfall innerhalb von 6-12 Stunden auf etwa die Hälfte der Peak-Konzentration (Verteilung in den Extravasalraum). Anschließend folgt ein langsamer Abfall über 2-4 Wochen bis zum Ausgangswert. Nach Gabe von imIg und scIg sind zirkulierende Antikörper nach etwa 20 min. im Serum nachweisbar, die höchsten Antikörpertiter werden nach ca. 4 Tagen erreicht [33].

9.4 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. Haltbarkeitsdauer und Lagerungstemperatur sind vom Hersteller deklariert.

9.5 Anwendung, Dosierung*

9.5.1 Indikationen für Immunglobuline zur subkutanen oder intramuskulären Injektion (sc/imIg)

Sc/imIg können als Substitute für spezifische Immunglobuline subkutan oder intramuskulär injiziert werden (s. 9.5.4).

Zur Langzeitsubstitution bei Kindern und Erwachsenen mit primären und sekundären Immundefekterkrankungen stellt die subkutane Applikation eine wichtige und effektive Alternative zur Substitution mit ivIg dar (s. Kap. 9, 9.5.2.1, 9.5.2.2) [22, 33, 46, 48, 55, 67].

Dosierung subkutaner Immunglobuline: Initial kann eine s.c. „loading dose“ von 0,2-0,5 g/kg KG erforderlich sein. Als Erhaltungsdosis werden 0,1-0,15 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 [46]. 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 [47, 48, 67].

9.5.2 Indikationen für Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)

Falls keine anders lautenden Hinweise gegeben werden, handelt es sich in diesem Kapitel um zugelassene Indikationen für die prophylaktische oder therapeutische Gabe von Immunglobulinen. Die Anwendung von Immunglobulinen erfolgt zur Substitutionsbehandlung bei nachgewiesenen Störungen der Antikörperbildung oder zur therapeutischen Modulation des Immunsystems bei bestimmten Autoimmunerkrankungen sowie Erkrankungen unbekannter Ätiologie.

Zu Einzelfällen werden Empfehlungen zu Indikationen im „Off-Label-Use“ gegeben. In diesem Zusammenhang wird auf die Ausführungen im Abschnitt 0.4 zu den rechtlichen Implikationen des „Off-Label-Use“ hingewiesen.

9.5.2.1 Primäre Immundefekterkrankungen

Bei der Bruton'schen X-chromosomal gebundenen Agammaglobulinämie (XLA), bei schweren kombinierten Immundefekten (SCID und Varianten) bei variablen Immundefektsyndromen (common variable immunodeficiency, CVID) und bei verschiedenen Formen des Hyper-IgM-Syndroms hat sich die langjährige Substitution mit einer an der Serum-IgG-Konzentration orientierten Ig-Dosierung bewährt. Dadurch konnten die Inzidenz schwerer Infektionen und ihre Folgen signifikant vermindert werden. Bei anderen seltenen Immundefekterkrankungen (Wiskott-Aldrich-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, Immunglobulin-Subklassendefekte u.ä.) ist eine ivIg-Substitution nur bei rezidivierenden schweren Infektionen und bei nachgewiesener, unzureichender Antikörperbildung nach Impfung (Diphtherie, Tetanus, Haemophilus Influenzae B, Pneumokokken) indiziert [18, 19, 49, 118, 134].

Auch bei Patienten mit isolierten IgG-Subklassendefekten oder Patienten mit spezifischem Antikörpermangel (z.B. gegen Pneumokokken) ist eine Substitution mit Immunglobulinen nur dann sinnvoll, wenn bei den betroffenen Patienten eine erhöhte Infektneigung und/oder eine negative Antikörperbildung auf Impfstoffe besteht.

Je nach Zeitpunkt der klinischen Manifestation und der Diagnose der Immundefekterkrankungen wird die Therapie eingeleitet und in der Regel lebenslang fortgesetzt [129].

Dosierung intravenöse Immunglobuline: ivIg 0,4-0,8 g/kg KG als Initialdosis; Erhaltungstherapie 0,4-0,6 g/kg KG je nach Serumkonzentration und Klinik im Abstand von 2-10 Wochen. Zur Bestimmung der Erhaltungsdosis ist der klinische Verlauf des Patienten maßgebend. Der angestrebte Talspiegel von 6-9 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 Ig-Bedarf haben und damit einen höheren Talspiegel benötigen. Darüber hinaus können schwere akute Infekte den Bedarf an Immunglobulinen erhöhen.

* vgl. Abschnitt 0.4

| | |
|--|-------------|
| Bei primären Immundefekten, die mit Antikörpermangel und erhöhter Infektanfälligkeit einhergehen, soll eine Dauertherapie mit ivIg oder scIg durchgeführt werden. | 1 C+ |
|--|-------------|

9.5.2.2 Sekundäre Immundefektkrankheiten

Antikörpermangelsyndrome bei Patienten mit malignen Lymphomen, multiplem Myelom und chronisch immunsupprimierten Patienten (inklusive Allotransplantierten)

Ein klinisch relevantes Antikörpermangelsyndrom liegt bei malignen Lymphomen, multiplem Myelom, einzelnen Malignomen und chronisch immunsupprimierten Patienten vor, wenn pro Jahr mindestens drei schwere bakterielle Infektionen des Respirations-, Verdauungs- oder Urogenitaltraktes oder eine Sepsis auftreten. Studien mit verschiedenen Dosen haben übereinstimmend gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von ivIg die Anzahl schwerwiegender bakterieller Infektionen signifikant reduziert [6, 21, 33, 45, 108, 137].

Dosierung: Je nach Präparat werden 0,2-0,4 g/kg KG ivIg im Abstand von 3-4 Wochen mittel- bis langfristig zur Infektionsprophylaxe infundiert.

Im Rahmen der allogenen Knochenmarkstransplantation werden ivIg bei Hypogammaglobulinämie zur Infektionsprophylaxe und Verminderung der Inzidenz der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) eingesetzt [110, 133]. Zur Verminderung einer chronischen GvHD bei normalen Serum-Ig-Spiegeln ist die ivIg Therapie nicht indiziert [1, 39, 119, 131].

Dosierung bei Hypogammaglobulinämie nach KMT: 0,5 g/kg KG ivIg wöchentlich von Tag -7 bis zu 3 Monate post transplantationem.

| | |
|---|------------|
| Bei CLL- 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, stammzelltransplantierten 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 sind im Kindesalter schwere bakterielle Infektionen häufiger zu beobachten. Mehrere kontrollierte Studien konnten zeigen, dass die Anzahl und Schwere der Infektionen unter ivIg-Therapie signifikant abnimmt [123]. Allerdings wird die Überlebensrate betroffener Patienten nicht verlängert [84, 85, 114]. Die standardisierte antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART) [120] führt inzwischen jedoch dazu, dass nur noch 1% der Neugeborenen von HIV-pos. Müttern infiziert werden. Die Indikation zur ivIg-Therapie bei HIV-infizierten Säuglingen und Kleinkindern ist daher nur noch als supportive Maßnahme in Einzelfällen indiziert, bei denen trotz HAART eine erhöhte bakterielle Infektanfälligkeit und ein Antikörpermangel bestehen [128].

Dosierung: Je nach Präparat werden 0,2-0,4 g/kg KG ivIg alle 3-4 Wochen verabreicht.

| | |
|--|------------|
| HIV-infizierte Säuglinge und Kleinkinder, bei denen trotz HAART eine erhöhte bakterielle Infektanfälligkeit besteht, sollen mit ivIg-Gabe behandelt werden. | 1 A |
|--|------------|

9.5.2.3 Hochdosierte ivIg-Behandlung bei bestimmten Autoimmunerkrankungen und Krankheiten unbekannter Ätiologie

Der Wirkmechanismus der ivIg-Behandlung ist bei Autoimmunerkrankungen bisher nicht vollständig geklärt. Belegt sind die Neutralisation von Antigenen und Superantigenen (einschließlich Autoantigenen), die Fc-Rezeptor-Blockade [62, 90], der verstärkte Katabolismus und die anti-idiotypische Regulation von Autoantikörpern [11, 69].

Indikationen:

Autoimmunthrombozytopenische Purpura (AITP; M. Werlhof)

Der Einsatz von ivIg wird bei Kindern [12, 16, 17] sowie bei Erwachsenen mit therapierefraktärer Form und klinisch relevanter thrombozytopenischer Blutungsneigung vor einer invasiven Behandlung (z.B. Operation, Zahnextraktion) empfohlen [122]. Die Ansprechrate der ivIg-Therapie bei AITP beträgt bei Kindern 90% und bei Erwachsenen 70-80%. Die Ansprechdauer liegt bei Tagen bis Wochen; selten ist die Therapie kurativ.

Dosierung: ivIg 0,8-1,0 g/kg KG an Tag 1, einmalige Wiederholung innerhalb von 3 Tagen oder 0,4 g/kg KG an 2-5 aufeinanderfolgenden Tagen [6]. Wiederholte Behandlungen bei Schüben der Erkrankung sind bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, möglich.

| | |
|---|------------|
| Patienten mit AITP sollen vor einer invasiven Behandlung mit hochdosierter ivIg-Therapie behandelt werden. | 1 A |
|---|------------|

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 entwickeln (s. Kap. 2.9). Bei entsprechender Familienanamnese und nachgewiesenen Alloantikörpern sollten die Mütter ab der 20.-30. Schwangerschaftswoche beginnend, wöchentlich 1 g/kg KG ivIg als antenatale Behandlung des FNAIT erhalten [6]. Die zusätzliche Gabe von Prednisolon (1 mg/kg KG) scheint das Vorkommen intrazerebraler Blutungen zu reduzieren. Allerdings ist dieser Therapieversuch mit schweren Nebenwirkungen verbunden [14, 63]. Zur Behandlung der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie nach der Entbindung werden Thrombozytentransfusionen empfohlen (s. Kap. 2.9).

Dosierung: ivIg 1 g/kg KG wöchentlich ab der 20.-30. SSW, abhängig von der Schwere der Thrombozytopenie. Die Behandlung ist mit spezialisierten Neonatalzentren abzusprechen.

| | |
|--|------------|
| Patientinnen mit nachgewiesener FNAIT könnten pränatal mit hoch dosierter ivIg- Therapie behandelt werden. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 2 C |
|--|------------|

Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Bei dieser sehr seltenen unerwünschten Nebenwirkung einer Bluttransfusion besteht die Therapie der Wahl in der Gabe von ivIg ggf. nach Gabe von Kortikosteroiden [6, 72, 86, 87].

Dosierung: ivIg 1,0 g/kg KG an Tag 1, Wiederholung an Tag 2 oder 0,4 g/kg KG an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

| | |
|--|-------------|
| Bei Patienten mit PTP soll eine hoch dosierte ivIg-Therapie angewandt werden. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 1 C+ |
|--|-------------|

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

IvIg-Gaben und mehrfacher Plasmaaustausch ergaben in älteren Studien vergleichbare Erfolgsraten [26]. Bei den seltenen Rezidiven der Erkrankung sind wiederholte Behandlungen indiziert [26, 28]. Die Therapie mit ivIg wird gleichwertig oder eher besser und kostengünstiger als eine Plasmaaustauschbehandlung eingestuft [57, 100, 116, 124].

Dosierung bei GBS: ivIg 0,4 g/kg KG für 3-7 Tage.

| | |
|---|------------|
| Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom sollen für 3-7 Tage mit ivIg-Therapie behandelt werden. | 1 A |
|---|------------|

Kawasaki-Syndrom

IvIg werden in Kombination mit Acetylsalicylsäure in der akuten Phase eingesetzt [73, 89, 91].

Dosierung: ivIg 2,0 g/kg KG einmalig oder 1,6-2,0 g/kg KG auf mehrere Dosen verteilt für 2-5 Tage.

| | |
|--|------------|
| Patienten mit Kawasaki-Syndrom sollen für 2-5 Tage mit hoch dosierter ivIg-Therapie behandelt werden. | 1 A |
|--|------------|

Aplastische Anämie und Pure Red Cell Aplasia

Die ivIg-Therapie wird bei Patienten mit aplastischer Anämie im Allgemeinen nicht empfohlen. Bei der immuninduzierten Form (Pure Red Cell Aplasia) könnte die ivIg-Therapie bei refraktären Patienten versucht werden, insbesondere wenn diese Parvo-B19-assoziiert ist [6].

Dosierung: ivIg 0,5 g/kg KG wöchentlich über 4 Wochen.

| | |
|--|-----|
| Bei Patienten mit aplastischer Anämie und einem Versagen einer immunsuppressiven Therapie könnte ein Behandlungsversuch mit ivIg Erfolg versprechen. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 2 C |
|--|-----|

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Bei einem Teil der Patienten mit Lyell-Syndrom erwies sich die ivIg-Therapie als sehr erfolgreich. Die hochdosierte Immunglobuline blockieren die Fas-mediierte Keratinozytolyse *in vitro* und *in vivo* [20, 88, 97, 104, 125].

Dosierung: ivIg 0,2-0,75 g/kg KG für 5 Tage.

| | |
|--|------|
| Bei Patienten mit Lyell-Syndrom und einem Versagen einer immunsuppressiven Therapie kann ein Behandlungsversuch mit ivIg erfolgreich sein. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 2 C+ |
|--|------|

Sepsis und septischer Schock

In drei Meta-Analysen (basierend auf 55 Studien) zur Therapie mit polyvalentem ivIg bei bakterieller Sepsis und septischem Schock [5, 71, 74] zeigt sich eine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion in der Gruppe der mit Immunglobulinen behandelten Patienten. Obgleich noch keine robuste Nutzenaussage aufgrund der meist kleinen Patientenzahlen pro Studie gemacht wird, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ivIg eine vielversprechende Zusatztherapie bei bakterieller Sepsis sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter werden kann. Bei Verwendung IgM-angereicherter polyvalenter ivIg-Präparate war der Effekt tendenziell noch deutlicher [71]. Auch in der Behandlung der Neugeborenen-Sepsis bringt ivIg einen signifikanten Benefit [61, 94], nicht hingegen in der Infektionsprophylaxe bei Früh- und Neugeborenen [13, 36, 69, 92, 93, 130]. Größere multizentrische prospektive Studien sind noch erforderlich, um diese Aussagen zu bestätigen. Die Leitlinie der deutschen Sepsisgesellschaft [101] sowie die Leitlinie der International Sepsis Campaign [30] kommen zu einer davon abweichenden Empfehlung, beziehen jedoch die jüngsten Publikationen nicht ein.

| | |
|---|-----|
| IvIg kann bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika zur selektiven Therapie der Sepsis oder des septischen Schocks bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen angewendet werden. | 2 B |
|---|-----|

Schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (MS)

Bei dieser Verlaufsform der MS konnte unter langfristiger ivIg-Therapie (Langzeit-Intervall-Therapie) eine Verbesserung der Symptomatik und eine Reduktion der Schubrate beobachtet werden [2, 3, 26, 31, 37, 70, 77, 112, 113, 115, 116]. Als Indikation werden bei hoher Schubrate und klinischer Progression besonders Schwangerschaft und Stillzeit, Kindesalter sowie Kontraindikationen für Interferon- β , Copaxone und Nataluzimab bzw. die Indikation zu einer Therapieeskalation bei fehlendem Therapieeinfluss einer zugelassenen Therapieoption (Non-Responder) angesehen [3, 15, 40, 50, 51, 53].

Dosierung: Die Dosierung ist nicht standardisiert. IvIg 0,15-0,4 g/kg KG 1x monatlich oder alle 2 Monate über 1-2 Jahre.

| | |
|---|-----|
| Bei Patienten mit schubförmig rasch verlaufender Multipler Sklerose und einer Kontraindikation oder bei Non-Respondern für eine zugelassene immunsuppressive bzw. immunmodulierende Therapie sollte im Rahmen eines therapeutischen | 2 A |
|---|-----|

| | |
|--|--|
| <p>Gesamtkonzepts (Therapieeskalation) ein Behandlungsversuch mit ivIg erfolgen [116].</p> <p>(Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen. Eine wissenschaftliche Aufarbeitung durch die Expertengruppe Off-Label-Use¹ in der Neurologie/Psychiatrie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu dieser Anwendung von ivIg ist in Vorbereitung [http://www.bfarm.de].)</p> | |
|--|--|

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Der Einsatz von ivIg gilt als Therapie der 1. Wahl für die Kurzzeitbehandlung der CIDP und führt zu günstigen Ergebnissen bei der Langzeitbehandlung betroffener Patienten [28, 56, 58, 82, 102, 116]. Erste Untersuchungen zeigen einen vergleichbaren Effekt auch bei subkutaner Immunglobulin (scIg)-Gabe [75].

Dosierung: initial ivIg 0,2-1 g/kg KG, langfristig 0,2-0,4 g/kg KG alle 4-8 Wochen.

| | |
|---|------------|
| Bei Patienten mit einer CIDP soll im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts eine Induktionstherapie mit ivIg erfolgen. | 1 A |
| Bei Patienten mit einer CIDP, die nicht auf eine zugelassene Therapie ansprechen, sollte ivIg auch als Langzeit-Intervall-Therapie gegeben werden. | 2 A |
| (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen. Eine wissenschaftliche Aufarbeitung durch die Expertengruppe Off-Label-Use ¹ in der Neurologie/Psychiatrie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu dieser Anwendung von ivIg ist in Vorbereitung [http://www.bfarm.de].) | |

Multifokale motorische Neuropathie mit Leitungsblöcken (MMN)

Für die Behandlung der multifokalen motorischen Neuropathie mit Leitungsblöcken (MMN) existiert eine zugelassene Therapie nicht. Die Behandlung der MMN mit ivIg zeigt einen deutlichen Effekt auf die klinische Symptomatik, der mit der Krankheitsdauer abnimmt [38, 76] und vermutlich mit höheren Dosen verbessert werden kann [28, 126].

Dosierung: 0,4 g/kg KG über 5 Tage, anschließend eine fallindividuelle Langzeit-Intervall-Therapie mit einer nach der Klinik titrierten Dosis.

| | |
|--|------------|
| <p>Patienten mit MMN sollten initial mit einer ivIg-Therapie behandelt werden.</p> <p>(Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen. Eine wissenschaftliche Aufarbeitung durch die Expertengruppe Off-Label-Use¹ in der Neurologie/Psychiatrie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu dieser Anwendung von ivIg ist in Vorbereitung [http://www.bfarm.de].)</p> | 2 A |
|--|------------|

Myasthenie-Syndrome

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 und Lambert-Eaton myasthenic Syndrom (LEMS) wirksam. Dabei ist das

¹ Die Expertengruppe „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ wurde durch Erlass des BMGS vom 17.09.2002 eingerichtet. Mit Erlass vom 31.08.2005 wurden Expertengruppen „Off-Label-Use“ beim BfArM auf weitere Fachbereiche ausgeweitet. Es existieren derzeit drei Expertengruppen für die Fachbereiche Onkologie, Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS und Neurologie/Psychiatrie. Nach § 1 Abs. 2 des Errichtungserlasses vom 31.08.2005 haben die Expertengruppen Off-Label-Use folgende Aufgaben:

a) Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen;

b) Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu Fragen des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind.

therapeutische Gesamtkonzept fallindividuell zu beachten. Für die Langzeittherapie liegen keine kontrollierten Studien vor [102].

Eine krisenhafte Verschlechterung einer Myasthenia gravis (AChR-positiv oder Musk-positiv) oder auch eine sog. seronegative Myasthenia gravis sprechen auf eine ivIg-Therapie an [44, 135], ebenso ist eine ivIg-Therapie einer Plasmapherese bei eingetretener myasthener Krise mit Beatmungspflichtigkeit wirkungsgleich, bei allerdings günstigerem UAW-Profil [43]. Auch für das weit seltenere LEMS ist eine positive Wirkung studienbelegt [7]. Als verlässliche ivIg-Gesamtdosis wird 1 g/kg KG angesehen [116].

Dosierung: 0,4 g/kg KG über 5 Tage.

| | |
|--|-------------------|
| <p>Bei Patienten mit seronegativer und antikörperpositiver Myasthenia gravis und Patienten mit Lambert-Eaton myasthenic Syndrom (LEMS) sollte im Falle einer krisenhaften Verschlechterung ivIg angewandt werden. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen. Eine wissenschaftliche Aufarbeitung durch die Expertengruppe Off-Label-Use¹ in der Neurologie/Psychiatrie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu dieser Anwendung von ivIg ist in Vorbereitung [http://www.bfarm.de].)</p> | <p>2 A</p> |
|--|-------------------|

Weitere immunologisch vermittelte Erkrankungen

Bei einer Reihe weiterer Erkrankungen, z.B. autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA), Autoimmunneutropenie, Evans-Syndrom, Morbus haemolyticus neonatorum, hämolytischen Transfusionsreaktionen, hämolytisch-urämischem Syndrom, heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II, HIV-assoziiertes Thrombozytopenie, diversen Vaskulitiden, bullösen Dermatosen, Uveitis, rheumatoider Arthritis, SLE (z.B. während der Schwangerschaft) ist über Therapieerfolge mit ivIg meist in kasuistischer Form berichtet worden. Repräsentative prospektiv randomisierte Studien zum Wirkungsnachweis stehen aus [6, 9, 10, 15, 26, 28, 29, 69, 102, 105, 116, 128].

Bei fehlendem Ansprechen auf eine zugelassene Therapie wird in Kasuistiken bei folgenden Krankheitsbildern von erfolgreichen Behandlungsversuchen mit ivIg als add-on-Therapie berichtet: Stiff-Person-Syndrom [27, 28], Opsoclonus-Myoclonus-Syndrom, Postpolio-Syndrom und Alzheimer-Syndrom [102, 116]. Aufgrund nicht ausreichender Datenlage wird auf eine konkrete Empfehlung zur Anwendung verzichtet. Die Anwendung müsste ggf. wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikationen im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.

9.5.3 Indikationen, die aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage nur eingeschränkt oder nicht empfohlen werden

Substitution von Immunglobulinen bei Frühgeborenen, insbesondere vor der 32. Gestationswoche

Die größte prospektive multizentrische Studie [36] mit über 2.400 Frühgeborenen hat gezeigt, dass sich Anzahl und Schwere von Infektionen durch eine ivIg-Prophylaxe nicht reduzieren lassen. Bei Frühgeborenen bestehen neben humoralen auch zelluläre Immundefekte, die durch die Immunglobulingabe nicht korrigiert werden können [8, 36]. Dies wird auch durch neuere Meta-Analysen bestätigt [92, 93].

| | |
|--|-------------------|
| <p>IvIg sollte nicht zur Infektionsprophylaxe bei Frühgeborenen eingesetzt werden, auch wenn eine Zulassung für diese Indikation besteht.</p> | <p>2 A</p> |
|--|-------------------|

Prophylaxe und Therapie der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion

Klinisch manifeste CMV-Infektionen sind als Komplikation nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen bekannt. Nach Einführung wirksamer Virustatika bietet der Einsatz von ivIg oder CMV-Ig in der Prophylaxe und Therapie von CMV-bedingten Organerkrankungen (z.B. CMV-Pneumonitis) keinen Vorteil mehr gegenüber einer antiviralen Therapie allein. Dies gilt auch bei CMV-Antikörper-negativen Empfängern, die ein CMV-positives Transplantat erhalten [68, 78, 79, 80, 99, 132, 136].

| | |
|--|-------------------|
| <p>IvIg oder CMV-Ig kann nach gegenwärtigem Wissensstand zur Prophylaxe und Therapie der CMV-Infektion ohne gleichzeitige Gabe von Virustatika nicht empfohlen werden. Eine Zulassung für diese Indikation besteht nicht.</p> | <p>2 C</p> |
|--|-------------------|

Habituellet Abort

Zur Frage der immunmodulatorischen Beeinflussung des habituellen Aborts (> 3 Fehlgeburten) durch ivIg und andere Maßnahmen gibt es umfangreiche Literatur [98] einschließlich einer Metanalyse [96] und Leitlinien [59]. Wenngleich in Einzelfällen positive Wirkungen beschrieben wurden, ist ein signifikanter Nutzen von ivIg bisher nicht belegt. Die Anwendung wird daher nicht empfohlen. Eine Zulassung für diese Indikation besteht nicht.

Hemmkörper-Hämophilie mit Nachweis spontaner oder induzierter Faktor-VIII-Autoantikörper

Im Allgemeinen wird die ivIg-Therapie bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie nicht empfohlen [6]. In Einzelfällen wurde allerdings von einer erfolgreichen Therapie berichtet [109, 121]. Alle neueren Studien und Consensus-Berichte empfehlen die ivIg-Therapie allenfalls als Reservetherapie nach Kortikosteroiden und Immunsuppressiva [6, 24, 102].

Dosierung: ivIg 0,4 g/kg KG für 2-5 Tage.

| | |
|---|------------|
| Bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie wird, außer bei einem Versagen einer immunsuppressiven Therapie oder im Notfall, ein Behandlungsversuch mit ivIg nicht empfohlen. (Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. Auf die damit verbundenen rechtlichen Fragen wird in Abschnitt 0.4 hingewiesen.) | 1 C |
|---|------------|

Anwendung von ivIg bei refraktären Thrombozytenempfängern
Zur gleichzeitigen Anwendung von ivIg und Thrombozyten bei refraktären Thrombozytenempfängern wird auf Abschnitt 2.8 verwiesen.

9.5.4 Indikationen für spezifische (angereicherte) Immunglobuline

Für spezifische Immunglobuline wird auf die jeweils aktuellen Veröffentlichungen der STIKO verwiesen [34, 35].

Ausführungen zur Anwendung spezifischer Immunglobuline zur Rhesus(D)-Prophylaxe finden sich in Tabelle 9.5.4.1.

Tab. 9.5.4.1: Anwendung spezifischer Immunglobuline zur Rhesus(D)-Prophylaxe

| Zielgruppe/Indikationen/ Art der Exposition | Präparat | Gegenwärtige Beurteilung der Indikation |
|--|-------------|---|
| Rh(D)-neg. (dd) Frauen | | |
| • nach Geburt eines Rh-pos. Kindes | Anti-D imIg | vorgeschriebene postpartale Prophylaxe |
| • während der Schwangerschaft | Anti-D imIg | präpartale Prophylaxe |
| • bei Aborten, nach Interruptio, nach Extrauterin gravidität, nach Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Nabelschnurpunktion, bei Blutung in der Schwangerschaft, nach Wendungsoperationen, nach Ausräumung einer Blasenmole, bei Placenta praevia | Anti-D imIg | vorgeschriebene Prophylaxe |
| Rh(D)-inkompatible Erythrozyten-Fehltransfusion; Granulozytentransfusion Prophylaxe der Immunisierung gegen D bei Rh-neg. (dd) Empfängern Rh-pos. (D+) Erythrozytenkonzentrate bzw. Granulozytenkonzentrate. | Anti-D ivIg | Einzelfälle, wenn Anti-D-Bildung verhindert werden muss, insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter. Entfällt bei Notfalltransfusionen |
| Rh(D)-pos. Thrombozytentransfusion bei | Anti-D ivIg | |

| | | |
|--|-----------------------------------|---|
| Rh(D)-neg. (dd) Frauen | | |
| Idiopathische bzw. autoimmunthrombozytopenische Purpura (ITP) | Anti-D ivIg, Anti-D subcutan [83] | Zweitlinien-Therapie nach ivIg. Unwirksam bei Splenektomierten [17, 106]. Hämolyse, Hämoglobinurie beachten [42]! |

9.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- Die Gabe von ivIg oder imIg ist kontraindiziert beim selektiven IgA-Mangel und klinisch relevanten, aktuell nachweisbaren Anti-IgA-Antikörpern. Diese Patienten können allerdings ohne Gefährdung mit scIg oder nach Blockade der Antikörper mit ivIg substituiert werden [4, 32, 54, 107].
- Bei transienter Hypogammaglobulinämie im Kindesalter ist eine Substitution mit Ig-Präparaten nicht indiziert, wenn bei solchen Kindern nach Vakzination eine normale Antikörperbildung nachgewiesen worden ist [19].
- Die gleichzeitige parenterale Gabe von Immunglobulinen und attenuierten Lebendvakzinen (Masern, Röteln, Mumps, Varizellen, Gelbfieber) kann zu einer Störung der aktiven Antikörperbildung führen. Ein Abstand von 2 Wochen zwischen der Ig-Gabe und der Impfung ist einzuhalten. 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).

9.6 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11

Die gelegentlich bei zu rascher oder zu hoch dosierter Infusion von ivIg auftretende, meist vollständig reversible *sog. aseptische Meningitis* [52, 111, 127] 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 [81]. Empfohlen wird eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Wechsel auf ein niedriger konzentriertes ivIg-Präparat; eventuell kann das Präparat auch gewechselt werden. Es ist nicht geklärt, ob es sich um eine Sonderform der drug induced aseptic meningitis (DIAM) handelt [66], eher sind die Fc-Konzentration oder andere immunologische Mechanismen denkbar [60].

Mit zusätzlichen seltenen unerwünschten Wirkungen wie embolischen Ereignissen (Hirnfarkt), renale tubuläre Nekrose muss gerechnet werden [28]. Auch auf eine mögliche akute Polyradikulitis unter ivIg bei CIDP wird aufmerksam gemacht [64].

9.7 Dokumentation

Für humane Immunglobuline besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

9.8 Literatur

- [1] Abdel-Mageed A, Graham-Pole J, Del Rosario MLU, et al.: Comparison of two doses of intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant 23:929-932 (1999).

- [2] Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 50:398-402 (1998)
- [3] Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al.: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 251:1133-1137 (2004)
- [4] 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* 151:455-458 (2008)
- [5] Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* CD001090. DOI 1002/14651858. CD001090 (2002)
- [6] Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al.: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 21:S9-S56 (2007)
- [7] Bain PG, Motomura M, Newsome-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, Vincent MB, Lang B: Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 47:678-683 (1996)
- [8] Baker JC, Melish ME, Hali RT, Casto DT, et al.: Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *N Engl J Med* 327:213-219 (1992)
- [9] Ballow M: Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer* 68, Suppl.:1430-1436 (1991)
- [10] Bar-Dayyan Y, Kaveri SV, Bar Dayan Y, et al.: Anti-inflammatory effects of intravenous immunoglobulin. In: *Symposium in Immunology VIII-Inflammation*, Eibl MM, Huber C, Peter HH, Wahn U (Eds.). Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York:171-182 (1999)
- [11] Bayary J, Dasgupta S, Misra N, et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol* 6:528-534 (2006).
- [12] Beck CE, Nathan PC, Parkin PC et al.: 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* 147:521-527 (2005)
- [13] Bell SG: Immunomodulation, part III intravenous immunoglobulin. *Neonatal Netw* 25(3):213-221 (2006)
- [14] Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG: Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol* 195(4):907-13 (2006)
- [15] Berlit P (Ed.): *Immunglobuline in der klinischen Neurologie*. Steinkopff, Dietrich, Dr., Verlag GmbH & Co. KG, Darmstadt (2001)
- [16] Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al.: A prospective randomised trial of high-dose intravenous immunoglobulin G (IVIgG), oral prednisone and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 123:989-995 (1993)
- [17] 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* 344:703-707 (1994)
- [18] Borte M, Schille R, Hunkert F, Braun L: IgG-Subklassendefekte: Klinische Relevanz und Aspekte des Einsatzes von intravenösen Immunglobulinen. *Infusionsther Transfusionsmed* 23, Suppl. 4:98-103 (1996)
- [19] Buckley RH, Buckley IS: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325:110-117 (1991)
- [20] Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, et al.: High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venerol* 83:430-432 (2003)
- [21] Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al.: 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* 343:1059-1063 (1994)
- [22] Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al.: The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 20:94-100 (2000)
- [23] Clynes R: IVIG therapy: Interfering with interferon-gamma. *Immunity* 26:4-6 (2007)

- [24] Crenier L, Ducobu J, Des Grottes JM, et al.: Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br. J Hematology* 95:750-753 (1996)
- [25] 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* 4:272-278 (1993)
- [26] Dalakas MC: Intravenous immune globulin therapy in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle & Nerve* 22:1479-1497 (1999)
- [27] 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* 345:1870-6 (2001)
- [28] Dalakas MC: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacology and Therapeutics* 102:177-193 (2004)
- [29] Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH: Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: The Massachusetts general Hospital Database and a review of the literature. *Transfusion* 46:741-753 (2006)
- [30] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.: Surviving sepsis campaign: guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-873 (2004)
- [31] Dudesek A, Zettl UK: Intravenous immunoglobulins as therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol* 253, Suppl. 5:v50-v58 (2006)
- [32] Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JW: Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 61:213-217 (2003)
- [33] EMEA Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP):
Note for guidance on plasma-derived medicinal products, CPMP/BPWG/269/95, ser. 2, London (1998)
Core SPC for human anti-D immunoglobulin and human anti-D immunoglobulin for intravenous use, CPMP/BPWG/574/99, London (1999)
Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), CPMP/BPWG/859/95, rev. 1, London (1999)
Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (SC/IMIg) CPMP/BPWG/282/00, London (2002)
- [34] Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2006, <http://www.rki.de/>, *Epid. Bull.* 30 (2006)
- [35] Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2006, <http://www.rki.de/>, *Epid. Bull.* 30 (2007)
- [36] Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al.: A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 330:1107-1113 (1994)
- [37] Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs, S et al.: Monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing multiple sclerosis: Results of a 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 349:589-593 (1997)
- [38] Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE: Multifocal motor neuropathy improved by IVIg. Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 55:1256-1266 (2000)
- [39] Feinstein LC, Seidel K, Jocum J, et al.: Reduced dose intravenous immunoglobulin does not decrease transplant-related complications in adults given related donor marrow allografts. *Biol Blood Marrow Transplant* 5:369-378 (1999)
- [40] Ferrero S, Pretta S, Ragni N: Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115:3-9 (2004)
- [41] Gaines A, Varricchio F, Kapit R: Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy - United States, 1985-1998, *MMWR* 48:518-521 (1999)
- [42] Gaines AR: Acute onset hemoglobinuria and sequelae following Rh0(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 95:2523-2529 (2000)
- [43] Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C: Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 41:789-796 (1997)

- [44] Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S: Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 62:1689-1693 (2005)
- [45] Gamm H, Huber Ch, Chapel H, et al.: Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Exp Immunol* 97:17-20 (1994)
- [46] Gardulf A, Andersen V, Björkander J, et al.: Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 345:365-369 (1995)
- [47] 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* 114:936-942 (2004)
- [48] Gardulf A: Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 21:105-116 (2007)
- [49] Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al.: Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 124:294-303 (2007)
- [50] Haas J: MS in Schwangerschaft und Menopause. *ÄP Neurologie Psychiatrie* 1:46 (2006)
- [51] Haas J, Hommes OR: A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 13:900-8 (2007)
- [52] Hamrock DJ: Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacology* 6:535-542 (2006)
- [53] Hoffmann LA, Kumpfel T, Heer I, Hohlfeld R: Pregnancy and immunomodulatory therapy in multiple sclerosis patients. *Nervenarzt* 77:663-670 (2006)
- [54] Horn J, Thon V, Bartonkova D, et al.: Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): Diagnostic work-up and therapeutic strategy. *Clin Immunol* 122:156-162 (2007)
- [55] Hogy B, Keinecke KO, Borte M: Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *European Journal of Health Economics* 6:24-29 (2005)
- [56] Hughes R, Bensa S, Willison H, et al.: Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 50:195-201 (2001).
- [57] Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002063 (2004)
- [58] Hughes RAC, Donofrino P, Brill V, Dalaks M, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkijs ISJ, von Doorn PA: Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 7:136-144 (2008)
- [59] Jauniaux E, Farquaharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 21:2216-2222 (2006)
- [60] Jarius S, Eichhorn P, Albert MH, Wagenpfeil S, Wick M, Belohradsky BH, Hohlfeld R, Jenne DE, Voltz R: Intravenous immunoglobulins contain naturally occurring antibodies that mimic antineutrophil cytoplasmic antibodies and activate neutrophils in a TNF-alpha-dependent and Fc-receptor-independent way. *Blood* 109:4376-4382 (2007)
- [61] Jenson HB, Pollock BH: The role ivIG for the prevention and treatment in neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 22:50-63 (1998)
- [62] Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV: Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science* 313:670-673 (2006)
- [63] Kanhai HH, Porcelijn L, Engelfriet CP, Reesink HW, Panzer S, Ulm B, Goldman M, Bonacossa I, Richard L, David M, Taaning E, Hedegaard M, Kaplan C, Kiefel V, Meyer O, Salama A, Morelati F, Greppi N, Marconi M, Tassis B, Tsuno NH, Takahashi K, Oepkes D, Porcelijn L, Kanhai H, Osnes LT, Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Zupanska B, Muñiz-Diaz E, Nogués N, Parra J, Urbaniak SJ, Cameron A: Management of alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 93:370-85 (2007)
- [64] Krasenbrink I, Kaps M, Blaes F: IVIg-induced acute polyneuroradiculitis in a patient with CIDP. *Eur J Neurology* 14:9 (2007)
- [65] Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New Engl J Med* 345:47-755 (2001)
- [66] Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B: Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous infections. *J Clin Neuroscience* 12:562-564 (2005)

- [67] Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jager B, Schmidt RE: Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J. Clin. Immunol* 26:400-405 (2006)
- [68] Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, et al.: Does high-dose intravenous immunoglobulin treatment after bone marrow transplantation increase mortality in veno-occlusive disease of the liver? *Transplantation* 60(11):1225-30 (1995)
- [69] Knezevic-Maramica I, Kruskall MS: Intravenous immunoglobulins: an update for clinicians (review). *Transfusion* 43:1460-1480 (2003)
- [70] Kocer B, Yildirim-Gürel S, Tali ET, et al.: The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G. *Neuroradiology* 46:287-290 (2004)
- [71] Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 35:2677-2685 (2007)
- [72] Kunicki TJ, Beardsley DS: The alloimmune thrombocytopenias: Neonatal alloimmune thrombocytopenia and post-transfusion purpura. *Prog Hemost Thromb* 9:203-232 (1989)
- [73] Laupland KB, Dele-Davis H: Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: State of the art. *Pediatr Cardiol* 20:177-183 (1999)
- [74] Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 35:2686-2692 (2007)
- [75] Lee DH, 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* 37:406-409 (2008)
- [76] Leger JM, Vargas S, Lievens I: Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1110:248-255 (2007)
- [77] Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K: No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 9:565-572 (2002)
- [78] Ljungman P, Engelhard D, Link H, et al.: Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 14:831-835 (1992)
- [79] Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al.: Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 21:473-476 (1998)
- [80] Lopez Garcia-Gallo C, Ussetti Gil P, Laporta R, et al.: Is gammaglobulin anti-CMV warranted in lung transplantation? *Transplantation Proceedings* 37:4043-4045 (2005)
- [81] Marie I, Herve F, Lahaxe L, Robaday S, Geradin E, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated cranial pachymeningitis. *J Int Medicine* 260:164-167 (2006)
- [82] Mendell JR, Bahron RJ, Freimer ML, et al.: Randomized controlled trial of ivIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 56:445-9 (2001)
- [83] Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Salama A: Efficacy and safety of anti-D given by subcutaneous injection to patients with autoimmune thrombocytopenia (letter to the Editor). *Eur J Haematol* 73:71-72 (2004)
- [84] Mofenson LM, Moye J Jr: Intravenous immune globulin for the prevention of infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Res* 33:S80-S89 (1993)
- [85] Mofenson LM, Moye J Jr, Korelitz J, et al.: Crossover of placebo patients to intravenous immunoglobulin confirms efficacy for prophylaxis of bacterial infections and reduction of hospitalizations in human immunodeficiency virus-infected children. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 13:477-484 (1994)
- [86] Mueller-Eckhardt C: Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 64:419-424 (1986)
- [87] Mueller-Eckhardt C, Kiefel V: High-dose IgG for post-transfusion purpura revisited. *Blut* 57:163-167 (1988)
- [88] Mydlarski PR, Ho V, Shear NH: Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 10:205-221 (2006)

- [89] 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. *New Engl J Med* 324:1633-1639 (1991)
- [90] Nimmerjahn F, Ravetch JV: The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *JEM* 204:11-15 (2007)
- [91] Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004000 (2003)
- [92] Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000361 (2004)
- [93] Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection of neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001239 (2004)
- [94] 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* 117:8525-53 (2006)
- [95] Pharmacopoea Europaea, 3. Ausgabe 1997 (Europäisches Arzneibuch) Amtliche Deutsche Ausgabe, S. 1289 (DAV, Stuttgart und Govi-Verlag, Eschborn)
- [96] Porter TF, LaCourse Y, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No CD000112. DOI 10.1002/14651858. CD 000112. pub 2
- [97] Prins C, Vittorio C, Padilla RS, et al.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 207:96-99 (2003)
- [98] Rai R, Regan L: Recurrent miscarriage. *Lancet* 368:601-611 (2006)
- [99] Rath BA, Bogner J: Übersicht zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie der CMV-Infektion. *Inf FO IV*, 12-23 (1997), <http://www.rki.de/> (09.09.08)
- [100] Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC, French Guillain-Barre Syndrome Cooperative Group: Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:235-238 (2001)
- [101] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K: Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Intensivmed* 43:369-384 (2006)
- [102] Robinson P, Anderson D, Brouwers M, Feasby T, Hume H: Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfusion Medicine Reviews* 21, Suppl. 1: pp3-8 (2007)
- [103] Römer J, Morgenthaler JJ, Scherz R, Skvaril F: Characterisation of various immunoglobulinpreparations for intravenous application. *Vox Sang* 42:62-73 (1982)
- [104] Ruetter A, Luger TA: Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-mediated skin disease: Current view. *American Journal of Clinical Dermatology* 5:153-160 (2004)
- [105] Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C: IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut Jun* 48(6):391-2 (1984)
- [106] Salama A, Mueller-Eckhardt C: Use of Rh antibodies in the treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Transfusion Med Rev* 6:17-25 (1992)
- [107] Salama A, Temmesfeld B, Hippenstiel S, et al.: A new strategy for the prevention of IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion* 44:509-511 (2004)
- [108] Schedel I: Application of immunoglobulin preparations in multiple myeloma, in: *Clinical uses of intravenous immunoglobulins*, Morell A, Nydegger UE (eds), Academic Press London:123-130 (1986)
- [109] Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, et al.: A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 86:797-804 (1995)
- [110] Schwerdtfeger R: Intravenöse Gammaglobulintherapie bei allogener Knochenmarktransplantation, in: *Immunregulation mit i.v.-Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen*, v. Librowski W und Marzusch K (Hrsg.), pmi Verlagsgruppe GmbH, Frankfurt am Main: 228-232 (1997)

- [111] Secul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulins: frequency and risk factors. *Ann Int Med* 121:259-262 (1994)
- [112] Soelberg-Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, et al.: Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 50:1273-1281(1998)
- [113] Sorensen PS, Fazekas F, Lee M: Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 9:557-563 (2002)
- [114] Spector SA, Gelber RD, McGrath N, et al.: A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med* 331:1181-1187 (1994)
- [115] Stangel M, Gold R: Einsatz von iv Immunglobulinen in der Neurologie: Evidenz-basierter Konsens. Use of iv immunoglobulins in neurology. Evidence-based consensus. *Nervenarzt* 75:801-815 (2004)
- [116] Stangel M, Gold R: Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie: Aktuelle Entwicklungen. *Akt Neurol* 34:342-347 (2007)
- [118] Stiehm ER: Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 16:696-707 (1997)
- [119] Sullivan KM, Storck J, Kopecky KJ, et al.: A controlled trial of long term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft versus host disease after marrow transplantation: Clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Bone Marrow Transpl* 2:44-53 (1996)
- [120] Sullivan JL, Luzuriaga K: The changing face of pediatric HIV1-infection. *New Engl J Med* 345:1568-1569 (2001)
- [121] Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to Factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 2:765-768 (1984)
- [122] The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel: Clinical guideline: Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Int Med* 126:319-326 (1997)
- [123] The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group: Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 325:73-80 (1991)
- [124] Tsai CP, Wang KC, Liu CY, et al.: Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barre syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurosci* 14:625-629 (2007)
- [125] Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 282:490-493 (1998)
- [126] Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D: Multifocal motor neuropathy. Decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 63:1264-1269 (2004)
- [127] Wada A, Yoshida R, Oda K, Fukuba E, Uchida N, Kitagaki H: Acute encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Neuroradiol* 26:2311-2315 (2005)
- [128] Wahn V (Editor): *Klinischer Einsatz von intravenösen Immunglobulinen*. 3. Auflage, Uni-Med Science Verlag Bremen (2005)
- [129] Wahn V (ed.): *Klinischer Einsatz von Immunglobulinen*. 4.Aufl., Uni-Med Science Verlag Bremen (2007)
- [130] Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al.: Intravenous immunoglobulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 125:922-930 (1994)
- [131] 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 Transplantation* 28:187-196 (2001)
- [132] Wittes JT, Kelly A, Plante KM: Meta-Analysis of CMVIG: Studies for the prevention and treatment of CMV infection in transplant patients. *Transplant Proc* 28, Suppl. 2:17-24 (1996)
- [133] Zander AR, Zabelina T, Kröger N, et al.: Use of a five-agent GVHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. *Bone Marrow Transplantation* 23:889-893 (1999)

- [134] Zielen S, Wahn V, Bartmann P, Wolf H: Klinische und immunologische Charakteristika des variablen Immundefektsyndroms. *Monatsschr Kinderheilkd* 147:594-598 (1999)
- [135] Zinman L, Ng E, Brill V: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. *Neurology* 68:837-641 (2007)
- [136] Zikos P, Van Lint MT, Lamparelli T, et al.: A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin (HDIgG) vs. Cytomegalovirus (CMV) hyperimmune IgG in allogeneic stem cell transplantation (HSCT). *Hepatology* 83:132-137 (1998)
- [137] Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *New Engl J Med* 319:902-907 (1988)

10 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 den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer [11].

10.1 Autologe Erythrozytenpräparationen

10.1.1 Herstellung

Die Herstellung autologer Erythrozytenpräparationen kann über drei Wege erfolgen: als präoperative Eigenblutentnahme, als präoperative normovolämische Hämodilution, durch Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainagenblut mittels maschineller Autotransfusion.

Als Vorteile sind neben dem Ausschluss von seltenen unerwünschten Wirkungen der Transfusion allogener Blutkomponenten wie Plasmaunverträglichkeiten, transfusionsassoziierte GvHD, Bildung irregulärer erythrozytärer blutgruppenspezifischer Alloantikörper oder verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen vor allem die Vermeidung der Übertragung pathogener Viren angeführt worden. Angesichts der großen Fortschritte in der Virussicherheit allogener Blutprodukte hat dieser Aspekt jedoch an Bedeutung verloren [6, 38]. Die Reduktion postoperativer Infektionen nach ausschließlicher Gabe autologer EK im Vergleich zu leukozytendepletierten allogenen EK wird diskutiert [25]. Der Patient unterliegt bei Entnahme und Transfusion prinzipiell den gleichen Risiken wie ein Fremdblutspender [11].

Die Beurteilung der Spendefähigkeit [vgl. 11] obliegt dem für die Entnahme verantwortlichen Arzt.

10.1.1.1 Präoperative Eigenblutentnahme

Besteht bei planbaren operativen Maßnahmen und bei regelhaftem Operationsverlauf eine Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10% (definiert durch hauseigene Daten), ist der Patient über das Risiko homologer Bluttransfusionen, die Möglichkeiten der Anwendung von Eigenblut sowie den Nutzen und das Risiko der Eigenblutentnahme und -anwendung individuell und rechtzeitig aufzuklären [11]. Die Indikationsstellung zur Eigenblutentnahme und die Vorgabe der Anzahl der herzustellenden Blutprodukte werden unter Beachtung der geltenden Richtlinien durch die behandelnden Ärzte vorgenommen [11]. Voraussetzung jeder autologen Hämotherapie sind eine exakte Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und eine möglichst frühe Planung anhand der notwendigen Basisdaten (Blutbild und Hämatokrit, minimal akzeptabler intra- und post-operativer Hämatokrit/Hb, Blutvolumen, voraussichtlicher Blutverlust bei der vorgesehenen Operation anhand aktueller krankenhouseigener Bedarfslisten) [2].

Aktuelle Studien belegen den Nutzen der präoperativen Eigenblutspende insbesondere in der kardiovaskulären Chirurgie [15, 29] und der Hüft- und Wirbelsäulenchirurgie [20, 23]. Eine prospektive, randomisierte Studie zum Nutzen der präoperativen Eigenblutspende in der endoprothetischen Hüftchirurgie konnte hingegen keine Vorteile aufzeigen [5]. Das Problem des erhöhten Verwurfes nicht benötigter Eigenblut-EK sollte

ebenfalls berücksichtigt werden [4]. Für den Einsatz der präoperativen Eigenblutspende in der Knieendoprothetik [18] und in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie [26, 32, 33] kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden.

Das wesentliche Ziel der präoperativen Eigenblutspende liegt in einem objektivierbaren Zugewinn an Erythrozyten (extrakorporal gelagert plus in vivo regeneriert). Entscheidend für diesen Zugewinn ist ein Spendekonzept, welches ein Zeitintervall zwischen der letzten Eigenblutspende und der geplanten Operation von mindestens 3 Wochen beinhaltet. Nur so kann aufgrund der zeitabhängigen, physiologischen Gegebenheit der Erythropoese eine adäquate Erythrozytenregeneration stattfinden. Die Tatsache einer inversen, exponentiellen Beziehung zwischen Hämatokrit und Erythropoetinplasmaspiegel intensiviert die Erythropoese, je niedriger der Hämatokrit ist. In Kenntnis dieser entscheidenden Determinante führen konservative Eigenblut-Spendeprogramme (jeweils 1 Einheit im zeitlichen Abstand von 1-2 Wochen bis kurz vor dem Operationstermin) nicht zu einem optimalen Erythrozytengewinn. Aktuelle, intensiviertere Eigenblutspendeprogramme mit kurz aufeinanderfolgenden Entnahmen von 2 Erythrozytenkonzentraten (innerhalb 1 Woche) führen zu einem verstärkten erythropoetischen Stimulus und einem signifikanten Zugewinn an Erythrozytenmasse gegenüber Spenden im „konventionellen Programm“ [40, 41].

| | |
|---|-------------|
| Bei Durchführung der präoperativen Eigenblutspende wird ein „intensiviertes“ Spendeprogramm empfohlen, bei dem innerhalb kurzer Zeit (1 Woche) 2 Eigenblutentnahmen durchgeführt werden, sofern es der klinische Zustand des Patienten zulässt, sodass neben einem stärkeren Absinken des Hämatokrit auch ein längerer Zeitraum zur Erythrozytenregeneration bis zur Operation besteht. | 1 C+ |
|---|-------------|

Die Prüfung der Eignung eines Patienten zur Eigenblutspende erfolgt in Anlehnung an die Vorgaben für gesunde Blutspender [11]. Patienten mit Leukozytenwerten über $10,5 \times 10^9/l$ sollten nur dann Eigenblut spenden, wenn eine Infektion als Ursache unwahrscheinlich ist bzw. ausgeschlossen werden kann. Bei jeder Eigenblutentnahme sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine adäquate Volumensubstitution erfolgen.

| | |
|---|------------|
| Die Hämoglobinkonzentration vor Eigenblutentnahme sollte mindestens $11,5 \pm 0,5$ g/dL ($7,13 \pm 0,31$ mmol/L) betragen. | 1 C |
|---|------------|

In Einzelfällen kann eine Gabe von Erythropoetin (EPO, in Kombination mit Eisenpräparaten) zur Schaffung erythrozytärer Reserven notwendig werden [37, 42, 48]. Eine Eisensubstitutionstherapie sollte erfolgen, wenn mindestens 3 Eigenblutspenden geplant sind oder der Ferritinwert $< 50 \mu\text{g/L}$ beträgt [51].

Autologe Erythrozytenkonzentrate werden aus Vollblut oder maschinell mittels Zellseparatoren gewonnen. Die Vollblutentnahme entspricht den Vorgaben bei der Herstellung homologer Erythrozytenkonzentrate (s. Kap. 1). Das gewonnene Vollblut kann nach in-line Filtration unverändert angewendet werden. Bei Einstellung eines entsprechend geringen extrakorporalen Volumen (z.B. 250 ml) ist der Zellseparator auch für Kinder und ältere Patienten gut geeignet [34, 35].

Die Weitergabe von nicht benötigtem Eigenblut an andere Patienten oder als Ausgangsmaterial für andere Blutprodukte ist untersagt.

Die Kryokonservierung von Eigenblut ist nur in wenigen Zentren etabliert [31]. Die Indikation ist auf polysensibilisierte Patienten mit komplexem Antikörperspektrum sowie Patienten mit seltenen Blutgruppen und potenzieller Gefahr der AK-Bildung gegen hochfrequente Antigene beschränkt.

Qualitätskriterien

Prinzipiell sind alle Anforderungen an homologe Erythrozytenkonzentrate zu erfüllen (s. Kap. 1). Im Einzelfall kann von den Anforderungen an homologe Blutspender, insbesondere von den Grenzwerten für Erythrozytenzahl und Hb/HK, aufgrund ärztlicher Entscheidung abgewichen werden [11].

10.1.1.2 Präoperative normovolämische Hämodilution

Die präoperative normovolämische Hämodilution kommt für Patienten mit hochnormalen präoperativen HK/Hb-Werten infrage, bei denen ein größerer intraoperativer Blutverlust von > 50% des Blutvolumens zu erwarten ist und die aufgrund ihres Gesamtzustandes eine Verdünnungsanämie tolerieren können [27, 43]. Im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung ist weiter zu beachten, dass der maximale Einspareffekt (nur erreichbar bei präoperativen hochnormalen Hb-Werten) bei höchstens 1-1,5 homologen Erythrozytenkonzentraten liegt [7, 39].

Der Patient ist über die Möglichkeit und Risiken der Hämodilution aufzuklären.

Der Vollblutbeutel ist mit den Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum) sowie Entnahmedatum und -zeit zu versehen und auf etwaige Unversehrtheit, Hämolyse und Koagelbildung zu überprüfen. Das gewonnene Vollblut ist nicht lagerungsfähig und innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Entnahme zu transfundieren. Auf einen AB0-Identitätstest kann verzichtet werden, wenn die Präparate unmittelbar am Patienten verbleiben und zwischen Entnahme und Rückgabe kein personeller Wechsel stattfindet. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Herstellung trägt der entnehmende Arzt.

Qualitätskriterien

Die Vollblutbeutel sind einer visuellen Kontrolle (Unversehrtheit, Hämolyse, Koagelbildung) zu unterziehen. Im Übrigen wird auf die BÄK-Richtlinien zur Hämotherapie verwiesen [11].

| | |
|--|------------|
| Die präoperative normovolämische Hämodilution kann nur bei Patienten mit hochnormalen Hb-Werten als Methode mit limitiertem Effekt empfohlen werden. Kontrollierte Studien konnten keine Reduktion des Bedarfs an allogenen Erythrozytenkonzentraten nachweisen. | 1 A |
|--|------------|

10.1.1.3 Maschinelle Autotransfusion (MAT)

Der Patient ist über die Möglichkeit und Risiken der MAT aufzuklären. Die MAT ist vor allem bei Operationen indiziert, bei denen ein großer Blutverlust erwartet wird (z.B. orthopädische oder gefäßchirurgische Eingriffe) bzw. akut (Notfalloperationen) eintritt [3, 12]. Obwohl auf diesem Wege über 50% des Wundblutes retransfundiert werden können, variiert die Rückgewinnungsrate erheblich, sodass eine regelhafte Berücksichtigung bei der Transfusionsplanung nicht möglich ist [50].

Das aus dem Wundgebiet steril abgesaugte Blut wird maschinell aufgearbeitet und als gewaschene Erythrozytensuspension retransfundiert. Die MAT darf nicht angewendet werden, wenn der Verdacht einer bakteriellen Kontamination des abgesaugten Wundblutes besteht (z.B. Magen-Darm-Chirurgie), da durch den Waschvorgang und die Filtration bei der Aufarbeitung des Blutes die Bakterien nicht eliminiert werden. Das gewonnene EK ist in der Regel unverzüglich zu transfundieren. Im Ausnahmefall kann das MAT-EK bis zu 6 Stunden bei +2° C- +6° C gelagert werden. In diese Zeitspanne ist der gesamte Vorgang eingeschlossen.

Die Transfusion von intra- oder postoperativ gesammeltem Wund- oder Drainageblut ohne vorherige Aufbereitung (Waschen) kann aufgrund der Gefahr einer Gerinnungsaktivierung, Zytokin- und evtl. Endotoxin-Einschwemmung sowie Einschwemmung anderer biologisch aktiver Substanzen nicht empfohlen werden.

Bei Tumorpatienten wird für die Verwendung von Wundblut zur Retransfusion (MAT) eine Bestrahlung mit 50 Gy empfohlen [24]. Die einschlägigen Bestimmungen und arzneimittelrechtlichen Vorschriften zum Betreiben einer geeigneten Bestrahlungseinrichtung sind zu beachten.

| | |
|---|-------------|
| Sowohl bei zu erwartendem großem Blutverlust als auch bei intraoperativ akut auftretenden Blutungen kann der Einsatz der MAT, unter Beachtung der Kontraindikationen, empfohlen werden. | 1 C+ |
| Der Einsatz der MAT bei Tumoroperationen kann nach vorheriger Bestrahlung des Wundblutes vor Retransfusion empfohlen werden. | 2 C+ |

10.1.2 Lagerung und Verwendbarkeit

Autologe Erythrozytenpräparationen sind grundsätzlich bei +2 °C–+6 °C und getrennt von homologen Produkten zu lagern.

Durch ANH oder MAT gewonnenes Blut soll indikationsbezogen umgehend retransfundiert werden. Die maximale Zeit bis zur Retransfusion beträgt 6 Stunden.

10.1.3 Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung

Autologe Vollblutkonserven und Erythrozytenkonzentrate sind als verschreibungspflichtige Arzneimittel Bestandteil ärztlicher Behandlung [11]. Die Transfusionsindikationen unterscheiden sich in keiner Weise von denen für homologe Präparate. Dies gilt auch für im Rahmen der ANH gewonnene EK.

10.1.4 Unerwünschte Wirkungen

s. Kap. 11.

10.1.5 Dokumentation, Aufklärung

Die Dokumentation der Anwendung folgt § 14 TFG (Patientendaten, Präparatenummer, Bezeichnung des Präparates, Menge, Datum und Uhrzeit der Anwendung, unerwünschte Wirkungen). Auf die BÄK-Richtlinien zur Hämotherapie wird verwiesen.

Der Patient ist vor der Eigenblutentnahme über das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Entnahme und Anwendung von Eigenblut aufzuklären und auf die weiterhin bestehende Möglichkeit des Einsatzes homologer Blutkomponenten hinzuweisen.

10.2 Autologe Thrombozytenpräparationen, autologes gefrorenes Frischplasma, autologer Fibrinkleber, autologes plättchenreiches Plasma

Der Einsatz dieser Präparate beruht auf Berichten einzelner Arbeitsgruppen und ist auf wenige Indikationen beschränkt. Kontrollierte prospektive Studien liegen nicht vor. Empfehlungen über Indikationen, Dosierungen, Qualitätsanforderungen oder Art der Anwendung können daher nicht formuliert werden.

10.2.1 Autologe Thrombozytenkonzentrate

Die Anwendung ist auf spezielle Indikationen beschränkt.

Diese sind in der Augenheilkunde in der Therapie des Makulaforamens angewandt worden [21, 22, 28]. Vereinzelt wurde über den Einsatz von autologen TK bei

kardiochirurgischen Operationen [52] und als supportive Behandlung bei Hochdosis-Chemotherapie [45] berichtet.

10.2.2 Autologes gefrorenes Frischplasma (AGFP)

Im Rahmen der Auftrennung bei der Herstellung von Eigenblut [11] wird regelmäßig AGFP produziert, welches intra- und postoperativ zur Verfügung steht. Wegen der Indikationen für GFP wird auf Kap. 4 verwiesen. Bei langfristig planbaren Operationen mit absehbar großem Blutverlust (z.B. Hüftendoprothesen-Wechsel, Wirbelsäulenoperationen), bei denen intraoperativ die MAT zum Einsatz kommt, stellt die präoperative Gewinnung mehrerer Einheiten AGFP mittels Plasmapherese eine Möglichkeit dar, perioperativ - in Kombination mit MAT-Blut - einen „autologen“ Volumenersatz auch bei Verlust großer Mengen durchzuführen.

10.2.3 Autologer Fibrinkleber

Berichte zur Herstellung und Anwendung liegen aus verschiedenen chirurgisch orientierten Arbeitsgruppen vor [13, 44, 49]. Ein einheitliches Vorgehen ist bisher nicht etabliert [46].

10.2.4 Autologes plättchenreiches Plasma (APRP)

APRP wird aus geringen Mengen (ca. 10-80 ml) Eigenblut mittels Zentrifugieren gewonnen und in der Regel mit wenigen Tropfen Blut aus der Wunde und humanen Knochen oder synthetischem Knochenersatzmaterial vermischt und zum Auffüllen von Knochendefekten in der Zahnheilkunde verwendet. Die einzige bisher publizierte prospektive Studie [30] sowie wenige Fallstudien bzw. tierexperimentelle Daten, die Vorteile [1, 16, 47] bzw. keinen signifikanten Effekt [17, 19, 36] bei Einsatz von APRP oder PRP in der Knochenersatzchirurgie sehen, erlauben keine Empfehlung zur Anwendung außerhalb klinischer Studien; randomisierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis fehlen weiterhin.

| | |
|---|------------|
| Eine generelle Anwendung von autologem plättchenreichem Plasma außerhalb klinischer Studien wird nicht empfohlen. | 2 C |
|---|------------|

10.3 Autologe Stammzellpräparationen

Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) [11] und zur Transplantation peripherer Blutstammzellen [9] sowie zur Knochenmarktransplantation [8] und Nabelschnurstammzellen [10] sowie auf die Empfehlungen der DGTI zur Blutstammzellapherese [14] wird verwiesen.

10.4 Dokumentation

s. Kap. 10.1.5

10.5 Literatur

- [1] Akeda K, An HS, Pichika R, Attawia M, Thonar EJ, Lenz ME, Uchida A, Masuda K: Platelet-rich plasma (PRP) stimulates the extracellular matrix metabolism of porcine nucleus pulposus and annulus fibrosus cells cultured in alginate beads. Spine 31, 959-66 (2006);

- [2] Axelrod FB, Pepkowitz SH, Goldfinger D: Establishment of a schedule of optimal preoperative collection of autologous blood. *Transfusion* 29, 677-680 (1989)
- [3] Bauermann E, Siemers A, Linde I: Qualitätssicherung beim Konzept der autologen Transfusion aus anästhesiologischer Sicht. *Hämatologie* 6, 136-149 (1997)
- [4] Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB: An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 81, 2-10 (1999)
- [5] Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL: A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *J Bone & LJoint Surgery* 84A, 1299-1304 (2002)
- [6] Brecher ME, Goodnough LT: Editorial: The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 41, 1459-1963 (2001)
- [7] Bryson GL, Laupacis A, Wells GA: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion - a meta-analysis. *Anesth Analg* 86, 9-15 (1998)
- [8] Bundesärztekammer, Wissenschaftlicher Beirat: Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern. *Dt Ärztebl* 91, B578-582 (1994)
- [9] Bundesärztekammer, Wissenschaftlicher Beirat: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Dt Ärztebl* 94, B 1268-1276 (1997)
- [10] Bundesärztekammer, Wissenschaftlicher Beirat: Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB = Cord Blood). *Dt Ärztebl* 96, A1297-1304 (1999)
- [11] Bundesärztekammer, Wissenschaftlicher Beirat: Richtlinien zur Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Gesamtnovelle, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (2005)
- [12] Clark CR: Perioperative Autotransfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplast* 21, 23-35 (2006)
- [13] De Moraes AM, Annichino-Bizzacchi JM, Rossi AB: Use of autologous fibrin glue in dermatological surgery: application of skin graft and second intention healing. *Rev Paul Med* 116, 1747-1752 (1998)
- [14] Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Empfehlungen zur Blutstammzellapherese. In: *Infusionsther Transfusionsmed* 25, 325-335 (1998)
- [15] Dietrich W, Busley R, Kriner M: Präoperative Eigenblutspende in der Herzchirurgie, Reduzierung des Fremdblutverbrauches. *Anaesthesist* 55, 753-759 (2006)
- [16] Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H: Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31, 615-9 (2002)
- [17] Froom SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC: Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodont Rest Dent* 22, 45-53 (2002)
- [18] Franchini M et al.: Preoperative autologous blood donation in primary total knee arthroplasty: a single-centre experience on 214 consecutive patients. *Vox Sang* 90, 191-4 (2006)
- [19] Fürst G, Gruber R, Tangl S, Zechner W, Haas R, Mailath G, Sanroman F, Watzek G: Sinus grafting with autogenous platelet rich plasma and bovine hydroxyapatite. *Clin Oral Impl Res* 14, 500-508 (2003)
- [20] Garcia-Erce JA et al.: Predeposit autologous donation in spinal surgery: a multicentre study *Eur Spine J* 13, S34-9 (2004)
- [21] Gaudric A, Massin P, Paques M et al.: Autologous platelet concentrate for the treatment of full-thickness macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233, 549-554 (1995)
- [22] Gehring S, Hoerauf H, Laqua H et al.: Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion* 39, 144-148 (1999)
- [23] Goodnough LT: Autologous Blood Donation. *Anesthesiology Clin N Am* 23, 263-70 (2005)
- [24] Hansen E, Taeger K, Höfstädter F: Die Retransfusion von Wundblut bei Tumoroperationen. *Dt Ärztebl* 96, A2586-2594 (1999)
- [25] Innerhofer P et al.: Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion* 45, 103-110 (2005)
- [26] Kessler P et al.: Is there a need for autogenous blood donation in orthognatic surgery - *Plast Reconst Surg* 117, 571-6 (2006)

- [27] Kick O, Daniel E: Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 37, 141-143 (1997)
- [28] Kube T, Hermel M, Dahlke C, Hutschenreuther G, Schrage N, Kirchhof B: Macular hole surgery: experience with autologous platelet concentrate and indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Klin Monatsbl Augenheilk* 219, 883-888 (2002)
- [29] Lewis CE: Autologous Blood Transfusion in Elective Cardiac Valve Operations. *J Card Surg* 20, 513-8 (2005)
- [30] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR et al.: Platelet-rich plasma - growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg, Oral med, Oral Pathol* 85, 638-646 (1998)
- [31] Mempel W: Tiefgefrierung der Erythrozyten bereits eine Routinemaßnahme. In: Schleinzer W, Singbartl G. *Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin*. Karger, Basel, 223-227 (1993)
- [32] Nath A, Pogrel MA: Preoperative autologous blood donation for oral and maxillofacial surgery: an analysis of 913 patients. *J Maxillofac Surg* 63, 347-9 (2005)
- [33] Nkenke E, Kessler P, Wiltfang J, Neukam FW, Weisbach V: Hemoglobin value reduction and necessity of transfusion in bimaxillary orthognatic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 63, 623-8 (2005)
- [34] Popovsky, MA: Safety of RBC apheresis and whole blood donation in allogeneic and autologous blood donors *Transf Aph Sci* 34, 205-211 (2006)
- [35] Pruß A, Koscielny J, Kiesewetter H et al.: Autologe Blutkomponentenspende mit dem Programm PES 2 des Zellseparators MCS 3p. *Infusionsther Transfusionsmed* 24, 72-77 (1997)
- [36] Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RSB, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A: Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Impl Res* 16, 349-356 (2005)
- [37] Rock G, Bormanis J, Neurath D: The development of an optimized autologous blood donation program. *Transfus Apher Sci* 33, 325-31 (2005)
- [38] Roth WK, Weber M, Buhr S, Drosten C et al.: Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3,6 million blood donations in central Europe. *Transfusion* 42, 862-868 (2002)
- [39] Singbartl G, Schleinzer W, Paravicini D, Walther-Wenke G: Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to reduce the need for allogeneic blood. Statement of the Working Group „Autologous Haemotherapy“ DGTI. *Infusionsther Transfusionsmed* 27, 213-316 (2002)
- [40] Singbartl G: Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical parameters determine efficacy of the autologous predeposit. *Minerva Anesthesiol* 73, 143-151 (2007)
- [41] 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* 73, 153-160 (2007)
- [42] Sowade O, Warnke H, Scigalla P et al.: Avoidance of allogeneic blood transfusion by treatment with Epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood* 89, 411-418 (1997)
- [43] Terai A et al.: Use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 65, 1152-56 (2005)
- [44] Toma AG, Fisher EW, Cheesman AD: Autologous fibrin glue in the repair of dural defects in craniofacial resections. *J Laryng Otol* 106, 356-357 (1992)
- [45] Toretta 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* 75, 224-229 (1998)
- [46] Valbonesi M: Fibrin glues of human origin. *Best Pract Res Clin Haematol* 19, 191-203 (2006)
- [47] Vanassche B, Defranq J: Use of PRP (platelet rich plasma) in bone volume augmentation. *Revue Belge de Médecine Dentaire* 56, 125-133 (2001)
- [48] Vargas-Pabon M, Diaz-Trapiella A, Hurtado MJ et al.: Erythropoietin as adjuvant to pre-operative autologous blood donation in total hip arthroplasty: new algorithm for use. *Transfus Apher Sci* 33, 91-7 (2005)
- [49] Venkatesh KS, Ramanujam P: Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 42, 1136-1139 (1999)

- [50] Waters JH, Shin Jung Lee J, Karafa MT: A mathematical model of cell salvage efficiency. *Anesth Analg* 95, 1312-1317 (2002)
- [51] Weisbach V, Skoda P, Rippel R, Lauer G, Glaser A, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R: Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion* 39, 465-72 (1999)
- [52] Yokomuro M, Ebine K, Shiromura 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* 38, 236-242 (1999)

11 Unerwünschte Wirkungen

11.1 Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akut auftretenden Nebenwirkungen

Akut auftretende Nebenwirkungen umfassen alle Nebenwirkungen 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 sechs Stunden nach der Komponentengabe auftreten. Je nach Ausprägung der klinischen Reaktion können diese Nebenwirkungen in drei Schweregrade (vgl. Tabelle 11.1.1) eingeordnet werden.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen sind Fieber, Schüttelfrost und Urtikaria. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen umfassen akute hämolytische Transfusionsreaktionen (nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten), TRALI (nach Gabe von Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten) und Transfusionsreaktionen infolge bakteriell kontaminierter Blutkomponenten (betroffen sind insbesondere Thrombozytenkonzentrate).

Treten während der Transfusion unerwünschte Wirkungen 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 Erythrozytenkonzentrate oder Blutkomponenten unterbleiben. Der Patient bedarf bis zum Abklingen der Symptome der kontinuierlichen Überwachung.

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) mit schriftlichen Unterlagen an das immunhämatologische Labor geschickt wird, wenn weiterführende Untersuchungen erforderlich sind.

Tab. 11.1.1: Klinische Einordnung akuter Nebenwirkungen

| | Klinische Symptomatik | Wahrscheinliche Ursachen | Unmittelbares Vorgehen | Weitere unmittelbare Abklärung |
|----|-----------------------------|--------------------------|---|--------------------------------|
| I | Urtikaria und/oder Pruritus | allergische Reaktion | 1. -Transfusion unterbrechen 2. -klinische Untersuchung 3. -Antihistaminika erwägen 4.-Transfusion fortsetzen, wenn keine Verschlechterung | keine |
| II | Urtikaria | allergische Reaktion | 1. -Transfusion | Ausschluss |

| | | | | |
|-----|---|---|---|---|
| | Pruritus Fieber Rigor Ruhelosigkeit Tachykardie Angst Palpitationen leichte Dyspnoe Kopfschmerzen | febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion bakterielle Kontamination der Komponente | unterbrechen 2. -klinische Untersuchung 3.-Antihistaminika/P aracetamol erwägen 4. -Patient beobachten 5.-falls dringender Transfusionsbedarf, Transfusion weiterer Komponenten (nicht der auslösenden Komponente) unter engmaschiger Kontrolle | einer Hämolyse (Kap. 11.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (Kap. 11.2.4) |
| III | Fieber Rigor Ruhelosigkeit Blutdruckabfall Tachykardie dunkler Urin unerklärte Blutung Brustschmerz Lenden-/Rücken- schmerzen 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 Notfall-Versorgung nach Leitsymptomen (Kreislauf, Atemwege) | Verwechslung ausschließen ggf. Bedside- Test wiederholen Ausschluss einer Hämolyse (Kap. 11.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (Kap. 11.2.4) bei führender Lungensymptomatik Ausschluss TRALI (Tabelle 11.1.2 + Kap. 11.2.5) |

In allen Problemfällen einer hämolytischen Transfusionsreaktion sollte ein transfusionsmedizinisch erfahrenes Laboratorium eingeschaltet werden. Bei fieberhaften Reaktionen mit Temperaturanstieg um mehr als 1° C sowie bei allen Grad III-Reaktionen (siehe Tabelle 11.1.1) sind zusätzlich Blutkulturen vom Präparat und Empfänger in einem mikrobiologischen Labor zu veranlassen. Bei Transfusionsreaktionen mit führender Lungensymptomatik ist ein TRALI auszuschließen. Da es für einzelne akut auftretende Nebenwirkungen keine spezifischen Symptome gibt, sollten die zu treffenden Akutmaßnahmen zunächst nach Maßgabe klinischer Kriterien erfolgen:

Tab. 11.1.2: Klinische Differenzialdiagnostik bei akuter Transfusionsreaktion mit führender Lungensymptomatik

| O ₂ -Sätt. | Röntgenbild - (obligatorisch) | Weitere wesentliche Befunde | Zeitlicher Zusammenhang mit Transfusion | Klinische Verdachtsdiagnose |
|-----------------------|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| < 90%* | beidseitiges* Lungeninfiltrat; kardial unauffälliger Befund | | sofort bis 6 h* nach Transfusion | TRALI** |
| | Lungeninfiltrate; Zeichen der kardialen Dekompensation | Tachykardie Hypertension | bis 12 h nach Transfusion; ggf. Z.n. Massivtransfusion | TACO*** |
| | keine Infiltrate | | | TAD**** |
| | keine Infiltrate | Zyanose Stridor | bis 24h nach Transfusion | allergische - Dyspnoe |

* Die Diagnose TRALI ist ausgeschlossen, wenn eines dieser Kriterien nicht erfüllt ist.

** transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

*** transfusionsassoziierte zirkulatorische Volumen-Überladung

**** transfusionsassoziierte Dyspnoe

11.2 Akut auftretende Nebenwirkungen

11.2.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

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 auf, meist bei Übertragung eines Erythrozytenkonzentrates der Blutgruppe A auf einen Empfänger mit der Blutgruppe 0 (major-inkompatible Transfusion). Fehltransfusionen durch fehlerhafte Zuordnung von Blutkomponenten stellen zugleich die häufigsten Meldungen im britischen Hämovigilanzsystem dar (61% aller Meldungen zwischen 1996 und 2002). Bei einer rein zufällig erfolgenden Fehlzuordnung eines Erythrozytenkonzentrates besteht eine Wahrscheinlichkeit von etwa einem Drittel, dass es hierbei zu einer major-inkompatiblen Übertragung kommt [28]. Die tatsächlich beobachtete Häufigkeit einer akuten Immunhämolysen durch AB0-Verwechslung liegt bei 1:20.000-1:40.000, wobei weniger als 10% der major-inkompatiblen Erythrozytentransfusionen tödlich verlaufen [7, 27]. Granulozytenkonzentrate 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, gefrorenes Frischplasma) 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 sehr 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 Hämolysen 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:

Identität des Patienten und der Blutkomponente unter Heranziehung der Begleitpapiere prüfen. Wiederholung des AB0-Identitätstests (*Bedside-Test*) an einer neuen Blutprobe des Patienten und einer neuen Probe aus der implizierten Blutkomponente.

Laboratoriumsdiagnostik:

Visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas auf Rotfärbung, freies Hämoglobin im Plasma, freies Hämoglobin im Urin. Da in Akutlabors eine Messung freien Hämoglobins häufig nicht möglich ist, können alternativ Haptoglobin und LDH-Aktivität gemessen werden; hier empfiehlt sich ggf. die Bestimmung von Verlaufswerten, um die Hämolysen laborchemisch sichern zu können.

Bei gesicherter Hämolysen sind ferner der direkte Antihumanglobulintest, eine serologische Verträglichkeitsprobe und ein Antikörpersuchtest mit prä- und posttransfusionellem Empfängerblut durchzuführen. Bei Verdacht auf Vorliegen einer

Gerinnungsstörung sind gezielte hämostaseologische Untersuchungen indiziert; ggf. Durchführung der Diagnostik einer Verbrauchskoagulopathie.

Differenzialdiagnosen:

Schock bei bakterieller Kontamination (11.2.4), anaphylaktische Reaktion (11.2.3).

Therapeutische Maßnahmen:

Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen halten. Unmittelbare Information des zuständigen Labors (ein weiterer Patient könnte infolge Überkreuz-Verwechslung betroffen sein!). Sicherstellung der renalen Ausscheidung (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration). Überwachung des Gerinnungsstatus und allgemeine Schockbehandlung.

Transfusion weiterer Blutkomponenten - soweit möglich - erst nach Klärung der Ätiologie.

11.2.2 Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

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 Thrombozyten- oder Granulozytenkonzentraten reagieren [19]. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen werden seit Einführung der allgemeinen Leukozytendepletion nur noch sehr selten beobachtet (< 0,1%) [22, 36, 50].

Symptomatik:

Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1° C), Schüttelfrost, Kältegefühl, die meist 30-60 Minuten nach Einleitung der Transfusion beginnen; gelegentlich Hypotension und gesichts-/stamm-betonte Hautrötungen („flush“).

Diagnostik:

Eine spezifische Diagnostik steht nicht zur Verfügung. Akut auszuschließen sind die intravasale Hämolyse und bei Temperaturanstieg über 1° C eine bakterielle Kontamination. Bei Patienten mit längerfristigem Transfusionsbedarf können der Nachweis von HLA-Antikörpern und die Versorgung mit HLA-kompatiblen (Crossmatch-negativen) Thrombozytenkonzentraten angezeigt sein.

Differenzialdiagnosen:

akute Hämolyse, allergische Reaktion, bakteriell kontaminierte Blutkomponente.

Therapie und Prophylaxe:

Patienten, die wiederholt mit einer febrilen, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion auf die Gabe zellhaltiger Blutkomponenten reagieren, können effektiv mit antipyretischen Substanzen vorbehandelt werden [11].

11.2.3 Allergische Transfusionsreaktion

Ätiologie und Vorkommen:

Als Ursache allergischer Reaktionen werden Antikörper im Empfängerserum gegen Plasmaproteine des Spenders angesehen. Bei bis zu 0,5% aller transfundierten Einheiten ist mit einer allergischen Reaktion zu rechnen [10], wobei etwa 90% davon auf Plasma- und Thrombozytentransfusionen entfallen [14, 14a].

In sehr seltenen Fällen können Empfänger mit angeborenem IgA-Mangel hochtitrige Antikörper gegen Immunglobulin A bilden, die Ursache einer allergischen Transfusionsreaktion sein können.

Symptomatik:

Urtikaria, gesichts- und stammbetonte Hautrötung („flush“), Pruritus. Selten treten weitere klinische Zeichen der allergischen Reaktion auf, wie gastrointestinale Symptome (Diarrhö, Erbrechen) oder pulmonale Symptome (Zyanose, Stridor), noch seltener kommt es zum anaphylaktischen Schock. Die Reaktionen treten in der Regel unmittelbar nach Einleitung der Transfusion auf.

Diagnostik:

Akut auszuschließen sind die intravasale Hämolyse und bei Temperaturanstieg über 1° C eine bakterielle Kontamination der Blutkomponente.

Bei schwerer allergischer Reaktion sollte ein angeborener absoluter IgA-Mangel (IgA < 0,05 mg/dl) durch Bestimmung der IgA-Konzentration im Serum aus einer vor der Transfusion entnommenen Blutprobe ausgeschlossen werden. Bei absolutem IgA-Mangel empfiehlt sich zusätzlich der Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen IgA [46].

Differenzialdiagnosen:

akute Hämolyse, bakterielle Kontamination der Blutkomponente.

Therapeutische Maßnahmen:

Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen halten. Stadienbezogene Behandlung wie bei anderen allergischen Reaktionen.

Prophylaxe:

Bei bekannter wiederholter allergischer Transfusionsreaktion ist eine Prämedikation des Patienten (H₁-Rezeptor-Antagonisten, Kortikoide) zu erwägen.

Nach schweren anaphylaktischen Reaktionen kann bei Patienten mit nachgewiesenem absolutem IgA-Mangel und Ausbildung von Anti-IgA die Indikation zur Transfusion gewaschener Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate bestehen. Plasmatransfusionen können bei diesen Patienten mit IgA-Mangelplasmen durchgeführt werden.

11.2.4 Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination

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 Erythrozytenkonzentraten nur wenige Keimarten ausreichend vermehren, darunter typischerweise Yersinien, die einen Endotoxinschock beim Empfänger auslösen können (Einzelfälle). In Thrombozytenkonzentraten hingegen können sich auch übliche residente Keime der Spenderhautflora vermehren, wie koagulase-negative Staphylokokken und Propionibakterien; die klinische Relevanz einiger dieser Erreger ist allerdings gegenwärtig unklar [25].

Aus epidemiologischer Sicht muss klar zwischen der Häufigkeit von Bakteriennachweisen in Blutkomponenten (bei Thrombozytenkonzentraten im Bereich von 0,1-0,5% aller Einheiten [12, 34]) und der Häufigkeit klinischer Reaktionen auf kontaminierte Präparate (ca. 1:100.000 [12, 14, 14a]) unterschieden werden, da ein Großteil kontaminierter, transfundierter Thrombozytenkonzentrate nicht zu klinischen Reaktionen geführt hat [34].

Das Auftreten spezifischer Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Treponemen, Borrelien oder Rickettsien ist eine Rarität [4, 8].

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-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:

Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp ist auszuschließen. Bei allen Grad-II- und Grad-III-Reaktionen sollte über das Labor zunächst ein Ausstrich aus dem Blutpräparat mit Gramfärbung erfolgen. Ferner sind mikrobiologische Kulturen aus den transfundierten Einheiten und aus dem Blut des Empfängers bei geeigneten Temperaturen zu veranlassen. Beim Nachweis derselben Bakterienspezies in der Blutkomponente und in der Blutkultur des Patienten ist ein Vergleich von Bakteriengenomsequenzen anzustreben.

Differenzialdiagnosen:

akute Hämolyse, allergische Reaktion, febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion.

Therapeutische Maßnahmen:

Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen halten. Symptomatische Therapie, ggf. Schockbehandlung, gezielte antibiotische Therapie.

Prophylaxe:

Visuelle Überprüfung aller Blutkomponenten unmittelbar vor Transfusion auf Unversehrtheit der Beutelfolie. Bakterielle Kontamination kann gelegentlich durch Gerinnsel- oder Klumpenbildung, Verfärbungen oder Aufhebung des *Swirling*-Effekts in Thrombozytenkonzentraten (wolkige Opaleszenz bei Bewegung im Gegenlicht) erkannt werden. Überprüfung des Haltbarkeitsdatums vor Transfusion. Sicherstellung der Kühlkette von Erythrozytenkonzentraten. 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 [1].

11.2.5 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Ätiologie und Vorkommen:

Ursache der akuten transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI) sind leukozytenreaktive Antikörper im Spenderplasma (selten im Empfängerplasma). Die hierdurch aktivierten Leukozyten verlegen die Mikrozirkulation der Lunge und führen zum Lungenödem. Bis zu 25% der betroffenen Patienten versterben [14, 23]. In seltenen Fällen kann eine TRALI auch eine nicht-immunogen bedingt sein, allerdings ist die klinische Symptomatik dann meist nur gering ausgeprägt.

Symptomatik:

Noch während oder bis zu sechs Stunden nach der Transfusion kommt es zu rasch zunehmender Dyspnoe, die sich mit Hypoxämie ($SpO_2 < 90\%$ bei Raumluft bzw. $FiO_2 \leq 300$) und beidseitigen Lungeninfiltraten im Thorax-Röntgenbild manifestiert. Hypotonie und Fieber werden gelegentlich beobachtet. 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 p.a.-Strahlengang, angefertigt werden. Beim TRALI

liegt die Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter 90% und das Röntgenbild zeigt neu aufgetretene, bilaterale Infiltrate. Zur Differenzialdiagnostik vgl. Tabelle 11.1.2.

Bei klinischem Verdacht auf TRALI ist der pharmazeutische Unternehmer zu benachrichtigen. In Zusammenarbeit mit dem Anwender muss er das/die vermutlich auslösende(n) Präparat(e) identifizieren. Serum der involvierten Spender ist auf das Vorliegen leukozytenreaktiver Antikörper unter besonderer Berücksichtigung von Antikörpern gegen HLA-Merkmale der Klasse I und II sowie von Antikörpern gegen granulozytenspezifische Antigene zu untersuchen. Bei positivem Antikörpernachweis beim Spender sollen eine Antikörperidentifizierung sowie eine Antigentypisierung des Empfängers angestrebt werden. Im Regelfall ist ein Leukozyten-Antikörpernachweis auch aus Serum des Empfängers anzustreben.

Differenzialdiagnosen:

transfusionsassoziierte zirkulatorische Volumenüberladung, häufig mit Tachykardie und Hypertension einhergehend (vgl. 11.2.6); 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 11.1.2).

Therapeutische Maßnahmen:

Im Vordergrund steht die Aufrechterhaltung der Atmung (ca. 70% der Patienten mit TRALI werden intubations- und beatmungspflichtig) und der Kreislauffunktion, wobei Flüssigkeitgabe allein beim TRALI häufig nicht ausreichend ist und ergänzend medikamentöse Maßnahmen erforderlich sind. Diuretika gelten als kontraindiziert, zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden gibt es keine gesicherten Erkenntnisse [49].

11.2.6 Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)

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 besteht. Das akute hydrostatische Lungenödem ist die wichtigste klinische Komplikation der Hypervolämie. Neugeborene und Kinder sowie Patienten über 60 Jahre sind am häufigsten betroffen. Die Inzidenz wird mit 1-8% der Transfusionsempfänger angegeben, die Letalität mit 3-4% [39].

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 p.a.-Strahlengang, angefertigt werden. Zur Differenzialdiagnostik vgl. Tabelle 11.1.2.

Therapeutische Maßnahmen:

Wenn möglich, Patienten in aufrechte Position bringen; Transfusion unterbrechen oder Geschwindigkeit reduzieren; Sauerstoffgabe, Diuretika.

Prophylaxe:

Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 2-4 ml, bei besonderem Risiko auch auf 1 ml pro kg Körpergewicht und Stunde vorgebeugt werden.

11.2.7 Weitere akut auftretende Nebenwirkungen

Hypothermie:

Die Gefahr der Hypothermie besteht vor allem im Rahmen der Massivtransfusion; Absenkungen der Körpertemperatur auf 34-32° C werden bei schneller Substitution von 50% des Blutvolumens erreicht und können potenziell lebensbedrohliche Störungen hervorrufen oder verstärken [24].

Durch Erwärmung der Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrate, Plasmen) in geeigneten Vorrichtungen lässt sich eine Hypothermie bei Transfusion großer Mengen vermeiden.

Hyperkaliämie:

Die Hyperkaliämie kann bei sehr schneller Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten (mehr als 60 ml/min) klinische Bedeutung erlangen. Sie ist ferner zu bedenken bei Patienten mit primär erhöhtem Kaliumspiegel (Niereninsuffizienz!) und ggf. im Zusammenhang mit Austauschtransfusionen [24]. Hohe Kaliumspiegel sind häufig in bestrahlten, gelagerten Erythrozytenkonzentraten nachzuweisen.

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 Erythrozytenkonzentrat 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.

Citratreaktionen:

Bei rascher Transfusion (mehr als 50 ml/min) von gefrorenem Frischplasma ist insbesondere bei Patienten mit bekannten Funktionsstörungen (Leberinsuffizienz, Azidose, Hypothermie, Schock) sowie im Neugeborenenalter das Risiko einer Citratintoxikation gegeben. Symptome sind neben klinischen Hinweisen QT-Verlängerung im EKG, Blutdruckabfall, Arrhythmie. Therapeutisch wird Calciumglukonat verabreicht.

11.3 Verzögert auftretende Nebenwirkungen

11.3.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ

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. Die Anzahl tödlicher Verläufe wird mit etwa 1 auf 1,8 Millionen transfundierte Einheiten angegeben [27].

Aufgrund des herstellungsbedingt hohen Anteils von Erythrozyten in Granulozytenkonzentraten 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 [42]. 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.

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomorientierte Überwachung des Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf. Falls erforderlich, Überwachung des Gerinnungsstatus und erneute Transfusion unter Berücksichtigung der Spezifität des Antikörpers.

Prophylaxe:

Einmal erhobene Befunde über irreguläre anti-erythrozytäre Antikörper sind stets in einen Notfallausweis einzutragen und müssen lebenslang bei allen künftigen Transfusionen berücksichtigt werden.

11.3.2 Posttransfusionelle Purpura

Ätiologie und Vorkommen:

Ursache der posttransfusionellen Purpura ist eine thrombozytenspezifische Alloimmunantwort mit autoimmunem Anteil [47]. Es handelt sich um eine sehr seltene Transfusionsreaktion [33], wobei nahezu ausschließlich Frauen im mittleren oder höheren Lebensalter betroffen sind, die eine Schwangerschaft oder Transfusion als Immunisierungsereignis in der Anamnese aufweisen.

Symptomatik:

Nach zuvor unauffälligen Thrombozytenzahlen kommt es etwa eine Woche nach der Transfusion zu einer akuten, isolierten Thrombozytopenie mit Blutungsneigung. Häufig sinken die Thrombozytenzahlen dabei unter 10.000/µl ab.

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 heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT) auszuschließen.

Therapeutische Maßnahmen:

Intravenöse, hoch dosierte Immunglobulintherapie mit 1 g Immunglobulinen pro kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Dosen an 2 Tagen [32]. Thrombozytentransfusionen sind unwirksam [13].

11.3.3 Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit

Ätiologie und Vorkommen:

Ursache der sehr seltenen, meistens letal ausgehenden transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD) ist die Übertragung von proliferationsfähigen T-Lymphozyten des Spenders auf einen in der Regel immundefizienten Empfänger. Heute wird die ta-GvHD gelegentlich bei Neugeborenen mit einem zum Zeitpunkt der Transfusion noch nicht erkannten angeborenen Immundefekt beobachtet. 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, insbesondere bei Transfusion unter Blutsverwandten oder bei Homozygotie des Spenders für einen häufigen HLA-Haplotyp (z.B. HLA-A1, B8, DR3).

Symptomatik:

Fieber, makulopapulöses Erythem der Haut, generalisierte Erythrodermie, Blasenbildung, Übelkeit, Erbrechen, massive Durchfälle, cholestatische Hepatitis, Lymphadenopathie, Panzytopenie, etwa 4-30 Tage nach Transfusion.

Diagnostik:

Der Nachweis des Spenderzell-Chimärismus im Blut und in Biopsien des betroffenen Gewebes erfolgt durch Untersuchung geeigneter DNA-Mikrosatelliten [43].

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomorientierte Therapie [20].

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 11.4). Die Leukozytendepletion allein ist keine hinreichende Maßnahme [30]. Granulozytenkonzentrate sind aufgrund des hohen Gehaltes an proliferationsfähigen T-Lymphozyten immer mit 30 Gy zu bestrahlen (s. Kap. 3, 3.1).

11.3.4 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 und HCV. Die Leukozytendepletion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten reicht 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 Granulozytenkonzentrate übertragen werden.

Parvovirus B19 kann mit Blutkomponenten übertragen werden und bei Schwangeren (foetale Infektion), Personen mit Immundefekt oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen. Zur Prophylaxe von transfusionsassoziierten CMV- und Parvovirus B19-Erkrankungen: Kap. 11.4.

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 muss durch ein reaktives Ergebnis in einem serologischen Testsystem unter Einbeziehung eines Bestätigungstests und/oder Nachweis von Virusgenom in zwei unabhängigen Untersuchungsproben nachgewiesen werden. 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 (Arbeitskreis Blut, vgl. www.rki.de).

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 11.4.

11.3.5 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 [8].

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.

11.3.6 Weitere verzögert auftretende und sonstige Nebenwirkungen

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 [29]. 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.

www.rki.de). 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.

Transfusionshäm siderose (Erythrozytenkonzentrate):

Bei chronischem Transfusionsbedarf ist ab etwa 100 transfundierten Erythrozytenkonzentraten mit dem Auftreten einer Häm siderose 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.

Hemmkörperbildung:

Eine Hemmkörperbildung bei Patienten mit Faktorenmangel, die mit gefrorenem Frischplasma transfundiert werden, ist möglich.

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.

11.4 Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikationen zur Transfusion CMV- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte

11.4.1 Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten

Die Transfusion teilungsfähiger T-Lymphozyten mit Blutprodukten birgt die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit beim immungeschwächten Empfänger oder bei besonderen Spender/Empfängerkonstellationen. 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 [44]. Eine Schädigung der erythrozytären Membran bewirkt bei weiterer Lagerung nach Bestrahlung eine erhöhte Kaliumfreisetzung in die Additivlösung und eine vermehrte Hämolyse [31], die zur Beschränkung der Lagerungsfähigkeit bestrahlter Erythrozytenkonzentrate führt.

Die transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung (ta-GvHD) wurden bislang nur nach der Transfusion zellhaltiger Blutprodukte beobachtet (Erythrozyten-, Thrombozyten- und Granulozytenkonzentrate). In keinem Fall ist eine ta-GvHD nach Transfusion von gefrorenem Frischplasma, unabhängig vom Restgehalt an Leukozyten, belegt.

| | |
|---|------|
| Es wird nicht empfohlen, gefrorenes Frischplasma zur Vermeidung einer ta-GvHD zu bestrahlen. | 1 C+ |
|---|------|

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 One-Way-aHLA-Match. Mindestens 14 Fälle ta-GvHD durch gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten sind beschrieben, alle Fälle verliefen tödlich.

| | |
|--|-------------|
| 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 Thrombozytenkonzentrate, bei denen ein erhebliches Risiko für ein One-Way-HLA-Match (ca. 5%) vorliegt.

| | |
|---|-------------|
| Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten sollen vor Transfusion bestrahlt werden. | 1 C+ |
|---|-------------|

Alle Granulozytenkonzentrate.

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 2 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 severe combined immunodeficiency (SCID) haben ein sehr hohes Risiko, eine ta-GvHD zu entwickeln; mindestens drei SCID-Patienten mit ta-GvHD sind beschrieben. Auch bei Patienten mit schwächeren Formen angeborener Immundefizienz sind ta-GvHD beschrieben worden, insbesondere bei Patienten mit PNP-Defizienz, Wiskott-Aldrich-Syndrom und DiGeorge-Syndrom.

| | |
|--|-------------|
| Alle Patienten mit SCID sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten behandelt werden. | 1 C+ |
| Es wird empfohlen, Patienten mit angeborener Immundefizienz oder Verdacht auf angeborene Immundefizienz mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten zu behandeln. | 2 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 Knochenmarktransplantation beschrieben. Die Literatur lässt jedoch keine evidenzbasierten Zeitangaben zu, wie lange vor und nach autologer Transplantation bestrahlte Blutkomponenten verabreicht werden sollten. Üblich sind Zeiten von 14 Tagen vor autologer Blutstammzellentnahme und von mindestens 3 Monaten nach der Transplantation bzw. bis zum gesicherten Nachweis der immunologischen Rekonstitution.

| | |
|--|-------------|
| Patienten vor der autologen Blutstammzellentnahme und alle Patienten während und nach der autologen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden. | 1 C+ |
| Es wird empfohlen, bestrahlte zelluläre Blutkomponenten mindestens für 3 Monate nach autologer Transplantation anzuwenden. | 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+ |
| Es wird empfohlen, bestrahlte zelluläre Blutkomponenten mindestens für 6 Monate nach allogener Transplantation oder bis zur Immunrekonstitution anzuwenden. | 2 C |
| Es wird empfohlen, Patienten mit GvHD nach allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten zu versorgen. | 2 C |

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit Morbus Hodgkin (alle Stadien).

Es sind mindestens 12 Fälle einer ta-GvHD bei M. Hodgkin berichtet, alle verliefen tödlich. Eine prospektive Arbeit zur Therapie des M. Hodgkin verzeichnet unter 53 pädiatrischen Patienten 2 Fälle von ta-GvHD.

| | |
|--|-------------|
| Patienten mit Morbus Hodgkin (alle Stadien) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden. | 1 C+ |
|--|-------------|

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (alle Stadien).

Es sind mindestens 17 Fälle einer ta-GvHD bei NHL berichtet, darunter eine größere Anzahl von NHL-Patienten, die keine alternativen Risiken für eine ta-GvHD aufweisen (keine Therapie mit Purinanaloga, kein One-Way-HLA-match). Einige Patienten haben eine chronische GvHD entwickelt.

| | |
|---|-------------|
| Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (alle Stadien) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden. | 1 C+ |
|---|-------------|

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten unter Therapie mit Purinanaloga.

In mindestens neun Fällen einer Behandlung mit Fludarabin und einem Fall einer Behandlung mit Cladribin traten ta-GvHDs auf.

| | |
|---|-------------|
| Alle Patienten unter Therapie mit Purinanaloga sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden. | 1 C+ |
|---|-------------|

Anmerkung:

In folgenden Situationen ergibt die Literaturbewertung keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für eine Bestrahlung zellulärer Blutprodukte aussprechen zu können:

- Transfusion von Frühgeborenen
- Transfusion von Patienten mit AIDS
- Transfusion von Patienten mit Leukämie

- Transfusion von Patienten mit soliden Tumoren (einschließlich Neuroblastom und Rhabdomyosarkom)
- Transplantation solider Organe (einschließlich Herztransplantationen)

Hinweis: Bei der Anwendung von photochemischen Inaktivierungsverfahren zur Pathogeninaktivierung lässt sich in-vitro bzw. im Tiermodell eine Leukozyteninaktivierung nachweisen, die der Bestrahlung mit 30 Gy gleich kommt [15, 16].

Auf die Fach- und Gebrauchsinformation wird verwiesen.

11.4.2 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 [2].

Zwei Maßnahmen sind in der Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion wirksam:

- a) Einsatz von zellulären Blutkomponenten von CMV-seronegativen Spendern,
- b) Leukozytendepletion zellulärer Blutkomponenten.

Mit beiden Maßnahmen wird die Inzidenz der transfusionsassoziierten CMV-Infektion bei gefährdeten Patientengruppen jeweils um ca. 90% gesenkt [45]. Das verbleibende Risiko trotz Einsatz einer der beiden Präventivmaßnahmen wird in derselben Metaanalyse mit 1,5-3% für Patienten nach Stammzelltransplantation angegeben [45]. 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 ($p = 0,03$). Eine Metaanalyse unter Einschluss der prospektiv randomisierten Studie von Bowden et al. sowie zweier nicht randomisierter Studien (vorher-nachher Vergleich [35, 37]) sieht einen geringen Vorteil in der Verwendung von Blutkomponenten von CMV-seronegativen Spendern gegenüber der Verwendung von leukozytendepletierten Blutkomponenten bei Patienten nach

Stammzelltransplantation [45]. Für andere Patientengruppen liegen direkte Vergleichsstudien nicht vor.

Studien, in denen beide Präventivmaßnahmen kombiniert wurden (Leukozytendepletion plus Auswahl CMV-seronegativer Spender versus Leukozytendepletion alleine), liegen ebenfalls 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 ($n > 6500$ [45]).

Die minimale infektiöse Dosis (Zahl latent infizierter Blutleukozyten) 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 (1-10 CMV-Genomkopien in DNA aus 250.000 Blutleukozyten). Nur in 2 von 1000 Blutproben konnte mit validierten Methoden reproduzierbar CMV-DNA nachgewiesen werden [40]. Beide Blutproben stammten von seropositiven Spendern. 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 [41].

Neben technischen und anderen Problemen (mangelnde Sensitivität des Antikörpernachweises, Antikörpertiterabfall unter die Nachweisgrenze, Filtrationsversager, CMV-Infektion aus anderer Infektionsquelle im zeitlichen Zusammenhang mit der Transfusionstherapie etc.) könnten neu infizierte Blutspender in der prä-Serokonversionsphase für einen Teil der transfusionsassoziierten CMV-Infektionen trotz Präventionsmaßnahme verantwortlich sein (Fensterphase-Spender). Die CMV-Serokonversionsrate pro Jahr für Blutspender über alle Altersgruppen wurde mit 0,55% angegeben [18].

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an gesunden Heranwachsenden konnte CMV-Genom in 75%-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%-40% der Proben nachweisbar. IgG-Antikörper gegen CMV waren in dieser Studie 6-8 Wochen nach dem Auftreten von CMV-DNA in Blutleukozyten nachweisbar [52]. In einer anderen Studie konnte Plasma CMV-DNA ebenfalls bei Blutspendern in der prä-Serokonversionsphase nachgewiesen werden [9].

CMV Plasmapvirämie bei Spendern in der serologischen Fensterphase könnte einen Teil des verbleibenden Infektionsrisikos sowohl bei Anwendung von Blutkomponenten von seronegativen Spendern als auch bei Anwendung von leukozytendepletierten Blutkomponenten erklären. Die Auswahl CMV-seronegativer Blutspender für Risikopatienten führt theoretisch zu einer Verdoppelung des Risikos einer Blutspende in der besonders infektiösen serologischen Fensterphase (bei einer Seroprävalenz von 50%).

Die Frage, ob das Risiko einer transfusionsassoziierten CMV-Infektion durch leukozytendepletierte Blutkomponenten höher oder niedriger ausfällt, wenn für die Blutspende CMV-seronegative Spender herangezogen werden, kann derzeit nicht beantwortet werden. Auf der einen Seite könnte die Risikoreduktion durch Leukozytendepletion und die Risikoreduktion durch Auswahl CMV-seronegativer Spender additiv ausfallen. Auf der anderen Seite könnte die Auswahl CMV-seronegativer Spender zur Verdoppelung der Zahl infektiöser Fensterphase-Spender führen.

Die in Deutschland bei allen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten durchgeführte Leukozytendepletion bewirkt eine Abreicherung der zellständigen, latenten Zytomegalieviren und damit eine Verringerung des Risikos einer transfusionsassoziierten CMV-Infektion bei Risikopatienten um ca. 90%. Zusammenfassend gesagt kann die Frage, ob die Verwendung CMV-seronegativ getesteter Blutspenden für diese Patienten das verbleibende Risiko weiter reduzieren könnte, derzeit nicht beantwortet werden.

| | |
|--|------------|
| Die Auswahl CMV-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 Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden, damit ggf. künftig evidenzbasierte Empfehlungen erarbeitet werden können.

Da Granulozytenkonzentrate 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 (Review:[6]). 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 Spenden herangezogen, die weniger als 10^4 Genomäquivalente/ml Plasma aufweisen. Zusammen mit Maßnahmen zur Virusabreicherung wurde damit erreicht, dass Plasmaderivate heute hinsichtlich einer Parvovirus B19-Infektionen als sicher gelten können.

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 nur Einzelfälle publiziert worden [5, 51]. Im Rahmen einer kleinen, prospektiven Kohortenstudie bei Patienten einer hämatologischen Klinik über einen 6-Monats-Zeitraum (2123 Blutprodukte, 114 Patienten) wurde bei einer Prävalenz von 1% für Parvovirus B19 DNA bei den transfundierten Blutprodukten keine symptomatische Infektion beobachtet [38]. Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen aus den letzten 12 Jahren (1995-2006) 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 [17]. Neuere prospektive Studien zeigen jedoch, dass Parvovirus B19 DNA auch noch Jahre nach einer Serokonversion bei symptomlosen Trägern im Blut nachweisbar ist [26]. 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.

| |
|---|
| 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 Paul-Ehrlich-Institut zu melden, damit ggf. künftig Empfehlungen erarbeitet werden können.

11.5 Dokumentation und Meldung

11.5.1 Unerwünschte Ereignisse

Bei unerwünschten Ereignissen (z.B. Fehltransfusion durch Verwechslung) informiert der transfundierende Arzt entsprechend den Vorgaben des hausinternen Qualitätssicherungssystems die zuständige Person. Unter der Gesamtverantwortung des Transfusionsverantwortlichen ist zu klären, ob es sich um ein unerwünschtes Ereignis handelt, das Konsequenzen innerhalb der Einrichtung erfordert (§ 16 Abs. 1 TFG, hier keine Meldung nach außen erforderlich), oder um eine Arzneimittelnebenwirkung mit den folgenden sich daraus ergebenden Unterrichtungspflichten nach § 16 Abs. 2 TFG:

11.5.2 Verdacht einer Nebenwirkung

Bei Verdacht einer Nebenwirkung ist der Blutspendedienst bzw. der pharmazeutische Unternehmer zu unterrichten.

11.5.3 Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung

Bei Verdacht auf schwerwiegende Nebenwirkungen ist außerdem das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde zu verständigen.

11.5.4 Verdacht einer Infektionsübertragung

Bei gesichertem Vorliegen der Infektionskrankheit, bei dem der Verdacht auf eine Übertragung durch eine Bluttransfusion besteht, ist durch den pharmazeutischen Unternehmer eine separate Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut sowie an die zuständige Landesbehörde erforderlich.

Auf die Meldepflichten gemäß Infektionsschutzgesetz und Laborberichtsverordnung wird hingewiesen.

11.5.5 Verantwortlichkeiten und Dokumentation

Es empfiehlt sich, im Rahmen des erforderlichen Qualitätsmanagements die Meldepflichten bei Nebenwirkungen dem Transfusionsverantwortlichen zu übertragen und zentral EDV-gestützt durchzuführen (zentrale Dokumentation und zentrale Archivierung).

Die abschließende Bewertung der Untersuchung wird von der im Rahmen des Qualitätsmanagements verantwortlichen Person, z.B. dem Transfusionsverantwortlichen, dem behandelnden Arzt und bei schwerwiegenden Nebenwirkungen den o.g. Stellen mitgeteilt.

Die zuständige Transfusionskommission sollte die Berichte über unerwünschte Ereignisse auswerten und ggf. korrigierende Maßnahmen ergreifen.

Die Meldungen sind so abzufassen, dass mögliche Ursachen sowie die durchgeführten Maßnahmen nachvollziehbar sind und müssen Angaben über das Blutprodukt, den Hersteller und die Präparatenummer oder Chargenbezeichnung, das Geschlecht und das Geburtsdatum des Empfängers enthalten.

Alle unerwünschten Wirkungen durch Transfusionen sind patientenbezogen mit Datum und Angabe der Uhrzeit vollständig zu dokumentieren. Die Aufzeichnungen sind mindestens 15 Jahre aufzubewahren.

11.5.6 Rückverfolgung

Besteht der begründete Verdacht, dass Empfänger von Blutprodukten mit HIV, HCV oder HBV oder anderen Erregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können, durch ein Blutprodukt infiziert wurden, ist eine Rückverfolgung möglicherweise mitbetroffener Empfänger bzw. bis zu dem infrage kommenden Spender zu veranlassen (§ 19 Abs. 2 TFG). Dieses Rückverfolgungsverfahren (*Look back*) ist entsprechend der jeweils aktuellen Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut durchzuführen (www.rki.de).

11.6 Nebenwirkungen der autologen Hämotherapie

11.6.1 Risiken bei Verwechslung des Präparates

Bei Verwechslung des Präparates ist grundsätzlich das Auftreten jeder unerwünschten Wirkung, die bei allogenen Erythrozytenkonzentraten beschrieben wurde, möglich.

Von besonderer klinischer Bedeutung sind dabei das Auftreten hämolytischer Transfusionsreaktionen sowie die Übertragung von Krankheitserregern.

Prophylaxe:

Vor Einleitung einer autologen Transfusion ist neben der Identitätsprüfung von Empfänger und Erythrozytenkonzentrat die Durchführung des AB0-Identitätsstestes (Bedside-Test) mit frisch entnommenem Empfängerblut, im Falle von erythrozytenhaltigen Präparaten auch mit dem des autologen Blutprodukts vorzunehmen [53]!

11.6.2 Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination

Ätiologie und Vorkommen:

Mikroorganismen aus dem Blutstrom oder von der Haut des Patienten können zur Kontamination autologer Erythrozytenkonzentrate führen. Einzelfälle septischer Reaktionen auf die Gabe autologer Erythrozytenkonzentrate sind beschrieben [21].

Symptomatik:

Im Vordergrund stehen Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Hypotonie und Tachykardie, die oft noch unter der Transfusion, selten einige Stunden später auftreten.

Diagnostik:

Bei einem Temperaturanstieg um mehr als 1° C oder dem Auftreten einer Grad-III-Reaktion sind mikrobiologische Kulturen aus dem Erythrozytenkonzentrat und aus Blut des Empfängers bei geeigneten Temperaturen (einschließlich 4° C und 20° C) zu veranlassen.

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomatische Therapie, ggf. Schockbehandlung, Einleitung einer antibiotischen Therapie.

11.6.3 Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

Ätiologie und Vorkommen:

Unter der Erwägung, dass freigesetzte Zytokine eine Rolle bei der Auslösung febriler Transfusionsreaktionen spielen, ist das Auftreten dieser Reaktion auch bei Transfusion gelagerter autologer Erythrozytenkonzentrate denkbar [21].

Symptomatik:

Fieber, Schüttelfrost, moderate Dyspnoe, meist 30-60 Minuten nach Einleitung der Transfusion.

Diagnostik:

Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp durch Verwechslung des Erythrozytenkonzentrats ist auszuschließen.

Therapeutische Maßnahmen:

Antipyretika können die Symptome im Allgemeinen unterdrücken.

11.6.4 Weitere Nebenwirkungen

Hypervolämie:

Zu rasche Transfusion größerer Volumina insbesondere bei Neugeborenen und Kindern sowie bei älteren Menschen und bei Patienten mit erhöhtem Plasmavolumen können zur akuten Hypervolämie mit Husten, Dyspnoe, Zyanose, Halsvenenstauung, Kopfschmerzen, Herzinsuffizienz und Lungenödem führen. Therapeutisch werden Diuretika und Sauerstoffgabe empfohlen.

Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 2-4 ml pro kg Körpergewicht und Stunde, in besonderen Fällen auf 1 ml pro kg Körpergewicht und Stunde vorgebeugt werden.

Transfusion hämolytischer Erythrozytenkonzentrate:

Hämolysen in nennenswertem Umfang können bei unsachgerechter Lagerung (akzidentelles Gefrieren!), unsachgerechter Erwärmung oder durch unzulässige Beimischung von Medikamenten und hyper- oder hypotonen Lösungen zum Erythrozytenkonzentrat 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.

11.7 Literatur

- [1]Arbeitskreis Blut beim Robert Koch-Institut: Verhinderung von bakterieller Kontamination bei Blutkonserven Votum 8. Bundesgesundheitsblatt 07/1995, S. 280
- [2]Bowden RA, Meyers JD: Prophylaxis of cytomegalovirus infection. Semin Hematol 27, 17-21 (1990)
- [3]Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, McCullough J, Miller W: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 86, 3598-3603 (1995)
- [4]Cable RG: Evaluation of syphilis testing of blood donors. Transfus Med Rev 10, 296-302 (1996)
- [5]Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, Ellis JS, Joske D, Goldman JM, Hewitt P, Ward KN.: Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. Transfusion 37, 947-952 (1997)
- [6]Corcoran A, Doyle S: Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. J Med Microbiol 53, 459-475 (2004)
- [7]Debeir J, Noel L, Aullen J, Frette C et al.: The French haemovigilance system. Vox Sang 77, 77-81 (1999)
- [8]Dodd RY: Transmission of parasites and bacteria by blood components. Vox Sang 78, Suppl. 2, 239-242 (2000)
- [9]Drew WL, Tegtmeyer G, Alter HJ, Laycock ME, Miner RC, Busch MP: Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. Transfusion 43, 309-313 (2003)
- [10] Dzieczkowski JS, Barrett BB, Nester D, Campbell M et al.: Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell-reduced cellular blood components. Transfusion 35, 20-25 (1995)
- [11] Ezidiegwu CN, Lauenstein KJ, Rosales LG, Kelly KC, Henry JB: Febrile nonhemolytic transfusion reactions. Management by premedication and cost implications in adult patients. Arch Pathol Lab Med 128, 991-995 (2004)

- [12] Fang CT, Chambers LA, Kennedy J et al.: Detection of bacterial contamination in apheresis platelet products: American Red Cross experience, 2004. *Transfusion* 45, 1845-1852 (2005)
- [13] Gerstner JB, Smith MJ, Davis KD, Cimo PL, Aster RH: Posttransfusion purpura: therapeutic failure of PlAl-negative platelet transfusion. *Am J Hematol* 6, 71-75 (1979)
- [14] Gilstad CW: Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 10, 419-423 (2003)
- [14a] vgl. Periodische Berichte: Serious Hazards of Transfusion, <http://www.shotuk.org> (Abruf 04.09.08)
- [15] Grass JA, Hei DJ, Metchette K, Cimino GD, Wieseahn GR, Corash L, Lin L: Inactivation of Leukocytes in Platelet Concentrates by Photochemical Treatment With Psoralen Plus UVA. *Blood* 91(6), 2180-2188 (1998)
- [16] Grass JA, Wafa T, Reames A, Wages D, Corash L, Ferrara JLM, Lin L: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood* 93(9), 3140-3147 (1999)
- [17] Groeneveld K, van der Noordaa J: Blood products and parvovirus B19. *Neth J Med* 61, 154-156 (2003)
- [18] Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H: Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 86, 41-44 (2004)
- [19] Heddle NM: Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 6, 420-426 (1999)
- [20] Juji T, Nishimura M, Tadokoro K: Treatment of post transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 78, Suppl. 2, 277-279 (2000)
- [21] Karger R, Kretschmer V: The importance of quality of whole blood and erythrocyte concentrates für autologous transfusion. A literature survey and meta-analysis of in vivo erythrocyte recovery. *Anaesthesist* 45, 694-707 (1996)
- [22] King KE, Shirey RS, Thoman SK et al.: Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 44, 25-29 (2004)
- [23] Kopko PM, Holland PV: Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 105, 322-329 (1999)
- [24] Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M, Karger R: Notfall- und Massivtransfusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 24, 106-113 (1997)
- [25] Kunishima S, Inoue C, Kamiya T, Ozawa K: Presence of *Propionibacterium acnes* in blood components. *Transfusion* 41, 1126-1129 (2001)
- [26] Lefrere JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, Mariotti M, Thomas I, Brossard Y, Lefrere F, Girot R, Allain JP, Laperche S: Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood* 106, 2890-2895 (2005)
- [27] Linden JV, Tourault MA, Scribner CL: Decrease in frequency of transfusion fatalities. *Transfusion* 37, 243-244 (1997)
- [28] Linden JV: Errors in transfusion medicine. Scope of the problem. *Arch Pathol Lab Med* 123, 563-565 (1999)
- [29] Ludlam CA, Turner ML: Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol* 132, 13-24 (2006)
- [30] Moroff G, Luban NL: The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev* 11, 15-26 (1997)
- [31] 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*, Feb 39(2), 128-34 (1999)
- [32] Mueller-Eckhardt C, Kuenzlen E, Thilo-Korner D, Pralle H: High-dose intravenous immunoglobulin for post-transfusion purpura. *N Engl J Med* 308, 287 (1983)
- [33] Mueller-Eckhardt C, Kroll H, Kiefel V: Posttransfusion purpura. In: Kaplan-Gouet C, editor. *Platelet immunology: fundamental and clinical aspects*. John Libbey Eurotext 249, 255 (1991)
- [34] Munksgaard L, Albjerg L, Lillevang ST, Gahrn-Hansen B, Georgsen J: Detection of bacterial contamination of platelet components: six years' experience with the BacT/ALERT system. *Transfusion* 44, 1166-1173 (2004)
- [35] Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M: Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 101, 4195-4200 (2003)
- [36] 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* 44, 16-24 (2004)
- [37] Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, Williamson LM: Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfus Med* 9, 115-123 (1999)
- [38] Plentz A, Hahn J, Knoll A, Holler E, Jilg W, Modrow S: Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion* 45, 1811-1815 (2005)

- [39] Popovsky MA: Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang* 87, Suppl 2, 62-65 (2004)
- [40] Roback JD, Drew WL, Laycock ME, Todd D, Hillyer CD, Busch MP: CMV DNA is rarely detected in healthy blood donors using validated PCR assays. *Transfusion* 43, 314-321 (2003)
- [41] Roback JD, Su L, Zimring JC, Hillyer CD. Transfusion-transmitted cytomegalovirus: lessons from a murine model. *Transfus Med Rev* 21, 26-36 (2007)
- [42] Sachs UJ, Roder 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* 132, 655-656 (2006)
- [43] Sage D et al.: Diagnosis of transfusion-associated graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med* 15, 481-485 (2005)
- [44] Schroeder ML: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 117, 275-287 (2002)
- [45] 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* 19, 181-199 (2005)
- [46] Vassallo RR: Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immuno-hematol* 20, 226-233 (2004)
- [47] 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* 116, 677-685(2002)
- [49] Webert KE, Blajchman MA: Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med. Rev* 17, 252-262 (2003)
- [50] 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* 44, 10-15 (2004)
- [51] Zanella A, Rossi F, Cesana C, Foresti A, Nador F, Binda AS, Lunghi G, Cappellini MD, Furione M, Sirchia G: Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 35, 76-772 (1995)
- [52] Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF: Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis* 180, 702-707 (1999)
- [53] Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, in der jeweils gültigen Fassung

Anhang

Arzneimittelrechtliche Regelungen zur Fachinformation

Das AMG enthält in § 11a umfangreiche Regelungen zur Fachinformation.

§ 11a AMG lautet:

„(1) Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, Ärzten, Zahnärzten, Tierärzten, Apothekern und, soweit es sich nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, anderen Personen, die die Heilkunde oder Zahnheilkunde berufsmäßig ausüben, für Fertigarzneimittel, die der Zulassungspflicht unterliegen oder von der Zulassung freigestellt sind, Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 und für den Verkehr außerhalb der Apotheken nicht freigegeben sind, auf Anforderung eine Gebrauchsinformation für Fachkreise (Fachinformation) zur Verfügung zu stellen. Diese muss die Überschrift „Fachinformation“ tragen und folgende Angaben in gut lesbarer Schrift in Übereinstimmung mit der im Rahmen der Zulassung genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

1. die Bezeichnung des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform; § 10 Abs. 1a findet entsprechende Anwendung;
2. qualitative und quantitative Zusammensetzung nach Wirkstoffen und den sonstigen Bestandteilen, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist, unter Angabe der gebräuchlichen oder chemischen Bezeichnung; § 10 Abs. 6 findet Anwendung;
3. Darreichungsform;
4. klinische Angaben:
 - a) -Anwendungsgebiete,
 - b) -Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und, soweit das Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern bestimmt ist, bei Kindern,
 - c) -Gegenanzeigen,
 - d) -besondere Warn- und Vorsichtshinweise für die Anwendung und bei immunologischen Arzneimitteln alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die von Personen, die mit immunologischen Arzneimitteln in Berührung kommen und von Personen, die diese Arzneimittel Patienten verabreichen, zu treffen sind, sowie von dem Patienten zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen, soweit dies durch Auflagen der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 28 Abs. 2 Nr. 1 Buchstabe a angeordnet oder durch Rechtsverordnung vorgeschrieben ist,
 - e) -Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder anderen Mitteln, soweit sie die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen können,
 - f) -Verwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit,
 - g) -Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen und zum Führen von Kraftfahrzeugen,
 - h) -Nebenwirkungen,
 - i) -Überdosierung: Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel;
5. pharmakologische Eigenschaften:
 - a) -pharmakodynamische Eigenschaften,
 - b) -pharmakokinetische Eigenschaften,
 - c) -vorklinische Sicherheitsdaten;
6. pharmazeutische Angaben:
 - a) -Liste der sonstigen Bestandteile,
 - b) -Hauptinkompatibilitäten,
 - c) -Dauer der Haltbarkeit und, soweit erforderlich, die Haltbarkeit bei Herstellung einer gebrauchsfertigen Zubereitung des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung des Behältnisses,
 - d) -besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung,
 - e) -Art und Inhalt des Behältnisses,
 - f) -besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von angebrochenen Arzneimitteln oder der davon stammenden Abfallmaterialien, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden;
7. Inhaber der Zulassung;
8. Zulassungsnummer;
9. Datum der Erteilung der Zulassung oder der Verlängerung der Zulassung;
10. Datum der Überarbeitung der Fachinformation.

Weitere Angaben sind zulässig, wenn sie mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehen und den Angaben nach Satz 2 nicht widersprechen; sie müssen von den Angaben nach Satz 2 deutlich abgesetzt und abgegrenzt sein. Satz 1 gilt nicht für Arzneimittel, die nach § 21 Abs. 2 einer Zulassung nicht bedürfen oder nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind.

(1a) Bei Sera ist auch die Art des Lebewesens, aus dem sie gewonnen sind, bei Virusimpfstoffen das Wirtssystem, das zur Virusvermehrung gedient hat, und bei Arzneimitteln aus humanem Blutplasma zur Fraktionierung das Herkunftsland des Blutplasmas anzugeben.

(1b) Bei radioaktiven Arzneimitteln ...

(1c) Bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind ...

(1d) Bei Arzneimitteln, die nur auf ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, ist auch der Hinweis „Verschreibungspflichtig“, bei Betäubungsmitteln der Hinweis „Betäubungsmittel“, bei sonstigen Arzneimitteln, die nur in Apotheken an Verbraucher abgegeben werden dürfen, der Hinweis „Apothekenpflichtig“, bei Arzneimitteln, die einen Stoff oder eine Zubereitung nach § 48 Abs. 2 Nr. 1 enthalten, der Hinweis, dass diese Arzneimittel einen Stoff enthalten, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist, anzugeben.

(1e) Für Zulassungen von Arzneimitteln nach § 24b können Angaben nach Abs. 1 entfallen, die sich auf Anwendungsgebiete, Dosierungen oder andere Gegenstände eines Patents beziehen, die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens noch unter das Patentrecht fallen.

(2) Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie relevant sind, den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen. Die zuständige Bundesoberbehörde kann, soweit erforderlich, durch Auflage bestimmen, in welcher Form die Änderungen allen oder bestimmten Fachkreisen zugänglich zu machen sind.

(3) Ein Muster der Fachinformation und geänderter Fassungen ist der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich zu übersenden, soweit nicht das Arzneimittel von der Zulassung freigestellt ist.

(4) Die Verpflichtung nach Abs. 1 Satz 1 kann bei Arzneimitteln, die ausschließlich von Angehörigen der Heilberufe verabreicht werden, auch durch Aufnahme der Angaben nach Abs. 1 Satz 2 in der Packungsbeilage erfüllt werden. Die Packungsbeilage muss mit der Überschrift „Gebrauchsinformation und Fachinformation“ versehen werden.“

Zur inhaltlichen Erörterung dieser Querschnitts-Leitlinien wurden die folgenden Fachgesellschaften, Verbände und Institutionen in einem formalisierten schriftlichen Anhörungsverfahren in Anlehnung an die Vorgaben nach §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes gehört:

AOK-Bundesverband

Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e.V.

Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG)

Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese herstellender Unternehmen

Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese e.V.

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Bundesverband der Belegärzte e.V.

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.

Bundeszahnärztekammer

Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V.

Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V.

Berufsverband Deutscher Neurochirurgen e.V.

Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie e.V.

Berufsverband der Deutschen Chirurgen e.V.

Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.

Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie 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 Internisten e.V.

Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner e.V.

BKK Bundesverband

Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V.

Bundesknappschaft

Bundesministerium für Gesundheit

Bundesministerium der Verteidigung, FüSan I

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Bundesvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e.V.

Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V.

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie

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 Onkologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Immunologie

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V.

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
 Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
 Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin
 Deutsche Hämophiliegesellschaft
 Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
 Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.
 Deutscher Verband Technischer Assistentinnen/Assistenten in der Medizin e.V.
 Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.
 Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
 Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
 Gesellschaft für Virologie e.V.
 Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. (Instand e.V.)
 IKK-Bundesverband
 Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für klinische Hämotherapie e.V.
 Kassenärztliche Bundesvereinigung
 Paritätischer Wohlfahrtsverband
 Paul-Ehrlich-Institut
 Robert Koch-Institut
 See-Krankenkasse
 Spitzenverbände der landwirtschaftlichen Sozialversicherung
 Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts
 Ständige Konferenz der ärztlichen Leiter transfusionsmedizinischer Institutionen an den Universitäten und
 Forschungseinrichtungen der Bundesrepublik Deutschland
 Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V./Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.
 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
 Verband unabhängiger Blutspendedienste e.V.
 Zahnärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung

Mitglieder des Arbeitskreises

| | |
|--|-------------------|
| Prof. Dr. med. Gregor Bein Direktor des Instituts für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH | (Kapitel 11) |
| Prof. Dr. med. Jürgen Biscopig Direktor der Klinik f. Anästhesie und Operative Intensivmedizin, St. Vincentius-Krankenhäuser, Karlsruhe | (Kapitel 10) |
| Prof. Dr. med. Joachim Boldt Direktor der Klinik für Anästhesie, Schmerztherapie und operative Intensivmedizin Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Ludwigshafen | (Kapitel 5) |
| Prof. Dr. med. Jürgen Bux DRK Blutspendedienst West gGmbH, Hagen | (Kapitel 3) |
| Dr. med. Wolfram Ebell Leiter der Arbeitsgruppe Knochenmarktransplantation der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Otto Heubner-Centrums der Charité Campus Virchow, Berlin | (Kapitel 1, 2, 4) |
| Prof. Dr. med. Hermann Einsele Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg | (Kapitel 3) |

| | |
|--|-----------------------|
| PD Dr. med. Lorenz Frey Klinikum der Universität München Klinik für Anästhesiologie, München | (Kapitel 8) |
| Prof. Dr. med. Andreas Greinacher Leiter des Instituts f. Immunologie und Transfusionsmedizin Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald | (Kapitel 2) |
| Prof. Dr. med. Marcell U. Heim Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie mit Blutbank Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg | (Kapitel 4) |
| Prof. Dr. med. Peter Hellstern Direktor des Instituts für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin Klinikum d. Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Ludwigshafen | (Kapitel 4) |
| Univ.-Prof. Dr. med. Dr.-Ing. Holger Kiesewetter Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin Campus Charité Mitte, Berlin | (Kapitel 7, 10) |
| Prof. Dr. med. Harald Klüter Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH, Mannheim (federführend) | (Kapitel 5) |
| Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg Direktor des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn | (Kapitel 6) |
| Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter Ärztlicher Direktor der Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg | (Kapitel 9) |
| PD Dr. med. Ullrich Sachs Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH | (Kapitel 11) |
| Prof. Dr. med. Abdulgabar Salama Leiter des Instituts für Transfusionsmedizin Campus Virchow-Klinikum, Berlin | (Kapitel 1, 2, 9, 10) |
| Prof. Dr. med. Wolfgang Schramm Leiter der Abt. für Transfusionsmedizin und Hämatologie in der Klinik für Anästhesie der LMU München | (Kapitel 6) |
| PD Dr. Michael Spannagl Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie in der Klinik für Anästhesiologie der LMU München | (Kapitel 7, 8) |
| Prof. Dr. med. Martin Welte Ärztlicher Direktor des Instituts für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Klinikums Darmstadt | (Kapitel 1) |

Beratung in juristischen Fragen
Frau Dr. jur. Marlis Hübner
Rechtsabteilung Bundesärztekammer

Die Autoren bedanken sich bei den folgenden Mitarbeitern für die wertvollen Anregungen und Unterstützung bei der Erstellung dieser Leitlinien:

Dr. med. Ulrich Salzer
Universitätsklinikum Freiburg, Abt. Rheumatologie und
Klinische Immunologie, Freiburg

Dr. med. Axel Pruß
Institut für Transfusionsmedizin, Campus Charité Mitte, Berlin

PD Dr. med. Jürgen Koscielny
Institut für Transfusionsmedizin, Campus Charité Mitte, Berlin

Der Dank der Autoren geht auch an Frau Ria Rintisch, Sekretärin Dezernat VI, die bei der organisatorischen Betreuung des Arbeitskreises und der Erstellung des Manuskripts eine wertvolle Hilfe war.

Geschäftsführung
Dr. med. Frieder Bäsler
Dezernat VI (Leiter Dr. med. Gert Schomburg)
Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
E-Mail: dezernat6@baek.de