



Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Gesamtnovelle 2020



KOMMENTARE UND ANMERKUNGEN ZU
FOLGENDEN KAPITELN DER AKTUELLEN
LEITLINIEN:

- Erythrozytenkonzentrate
- Thrombozytenkonzentrate
- Granulozytenkonzentrate
- Therapeutisches Plasma
- Arzneimittel zur Therapie der Hämophilie / von-Willebrand-Erkrankung / Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate
- Unerwünschte Wirkungen

WEITERES THEMA IN DIESER AUSGABE:

- Feto-maternale Inkompatibilität

Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienste

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes,
München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern,
Neubrandenburg

Blutspendedienst der Landesverbände des
DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen,
Oldenburg und Bremen, Springe

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid

Dr. med. Markus M. Müller, Kassel

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH

Feithstraße 182, 58097 Hagen

Tel.: 0 23 31 / 807-0

Fax: 0 23 31 / 88 13 26

E-Mail: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen;

Dr. med. Christian Faber, Münster;

Claudia Müller, Münster;

Dr. med. Markus M. Müller, Kassel;

Dr. med. Andreas Opitz, Bad Kreuznach;

Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;

Dr. Franz Wagner, Springe;

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel
geben die Meinung des Autors wieder und müssen
nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der
Herausgeber widerspiegeln.

Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für
die Inhalte der Fachautoren.

Die Fachinformationen entbinden den behandelnden
Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

deltacity.NET GmbH & Co. KG

SIGMA-DRUCK GmbH

www.deltacity.net

Auflagen:

Gesamtauflage: 16.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 36/2021, Seite ...

Inhalt

Editorial 36/2021	3
Kapitel 1: Erythrozytenkonzentrate	4–12
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Markus M. Müller	
Kapitel 2: Thrombozytenkonzentrate	13–16
Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau, Dr. med. Sigrid Enkel, Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul	
Kapitel 3: Granulozytenkonzentrate	17–18
Dr. med. Carlos Jiménez Klingberg	
Kapitel 4: Therapeutisches Plasma	19–22
Dr. med. Christian Faber	
Kapitel 6 & 7: Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung / Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate	23–27
Prof. Dr. med. Ulrich J. Sachs	
Kapitel 10: Unerwünschte Wirkungen	28–35
Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner	
Feto-maternale Inkompatibilität: Bestimmung des fetalen RHD aus mütterlichem Plasma	38–44
Dr. rer. nat. Andrea Döscher, Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller	
DRK-Blutspende in Deutschland setzt zunehmend auf Online-Terminreservierung	45–46
Thomas Herzfeld	
Die Autoren	47–48



PD Dr. med. Thomas Zeiler
Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid



Dr. med. Markus M. Müller
Ärztlicher Direktor des Institutes für
Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
(ITM) in Kassel, DRK-Blutspendedienst Baden-
Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

im Oktober 2020 hat die Bundesärztekammer die Gesamtnovelle 2020 der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten im Deutschen Ärzteblatt bekanntgegeben. Mehr als zehn Jahre nach der letzten, der vierten komplett überarbeiteten Auflage aus dem Jahr 2009 ist diese Gesamtnovelle von uns allen sehnsüchtig erwartet worden. Es ist gute Tradition der Hämotherapie, Neuauflagen der Richtlinie und der Leitlinien in unserem Bereich zu kommentieren. Dabei legen wir nicht unbedingt Wert auf eine erschöpfende Wiederholung der kompletten Leitlinien-Inhalte, sondern beleuchten die wichtigen Abschnitte kritisch aus der jeweiligen Fachexpertise und klinischen Erfahrung.

Es ist also für Sie weiterhin wichtig, die neuen Leitlinien zu lesen. Auf der Homepage der Bundesärztekammer lässt sich ein PDF der Gesamtnovelle herunterladen.

In den nächsten Wochen wird ebenfalls die gebundene Buchversion erscheinen (ISBN 978-3-7691-3729-3). In diesem neuen Heft der Hämotherapie möchten Ihnen die Autoren mit wichtigen Informationen und Kommentaren Ihren Arbeitsalltag im Bereich der Hämotherapie erleichtern.

Mit Kapitel 1: Erythrozytenkonzentrate (EK) möchten wir beide die aktuellen Studienergebnisse hervorheben, die in der letzten Dekade im Bereich der Indikationsstellung und der Transfusionstrigger veröffentlicht wurden. Die Tabellen des Leitlinien-Kapitels zeigen, dass die Transfusionstrigger leicht modifiziert wurden, der Evidenzgrad vieler Empfehlungen in den letzten zehn Jahren deutlich angestiegen ist und nun für viele Transfusionsindikationen der höchste Evidenzgrad „1 A“ angegeben werden kann.

Um das Kapitel 2: Thrombozytenkonzentrate (TK) haben sich die Tübinger Kolleginnen Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau und Dr. med. Sigrid Enkel aus der Arbeitsgruppe von Professor Dr. med. Tamam Bakchoul bemüht. Hier sind vor allem in der Anwendung der TK sowie der perinterventionellen Entscheidung zur Transfusion einige neue Studienergebnisse eingeflossen.

Herr Dr. med. C. Jiménez Klingberg aus Ratingen hat Kapitel 3: Granulozytenkonzentrate (GK) kommentiert. Hier finden sich Neuerungen in der Herstellung sowie

in der Therapie (Indikationsstellung, Anwendung und Dosierung).

Kapitel 4: Therapeutisches Plasma (TP) wurde von Herrn Dr. med. Christian Faber aus Münster kommentiert. Auch hier ergaben sich aufgrund neuer Studienergebnisse deutliche Änderungen in den Indikationen und dem Monitoring der Therapie.

Herr Prof. Dr. med. Ulrich Sachs von der Universitätsklinik Gießen hat als bekannter Gerinnungsexperte und erfahrener Kliniker der Kapitel 6 und 7: Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung sowie: Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate kommentiert und für diejenigen aufbereitet, die Patienten mit Gerinnungsstörungen im Labor oder am Krankenbett betreuen.

Und schließlich hat sich Herr Privatdozent Dr. med. Franz Wagner aus Springe dem für alle Anwender und Labors ganz besonders wichtigen Kapitel 10: Unerwünschte Wirkungen angenommen. Auch hier gab es Änderungen und Klarstellungen z. B. bei den Bestrahlungsindikationen für zelluläre Blutprodukte.

Als besonderes „Schmankerl“ haben sich abschließend und außerhalb der Leitlinien Frau Dr. rer. nat. Andrea Döscher und Herr Prof. Dr. rer. nat. Thomas H. Müller dem Thema: Feto-maternale Inkompatibilität (FMI): Bestimmung des fetalen RHD aus mütterlichem Plasma gewidmet, das aufgrund der Änderung der Mutterschaftsrichtlinien natürlich ebenfalls große Aktualität besitzt.

Wir möchten als verantwortliche Redakteure der Zeitschrift Hämotherapie allen Autorinnen und Autoren sowie der Redaktion herzlich danken. Diese Kolleginnen und Kollegen sind trotz Ihrer mehr als übervollen Terminkalender immer wieder bereit, für uns alle den aktuellen Stand der Wissenschaft aufzuzeigen und ihre klinischen Erfahrungen für alle nutzbar zu machen.

Nun, liebe Leserin, lieber Leser, lehnen Sie sich zurück und profitieren Sie vom Wissen und den Erfahrungen dieser Autorengruppe.

Herzliche Grüße,
Privatdozent Dr. med. Thomas Zeiler und
Dr. med. Markus M. Müller

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 1: Erythrozytenkonzentrate

Zusammenfassung

Nach nunmehr zwölf Jahren seit der letzten Gesamtnovelle der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (QLL) liegt seit dem 21.8.2020 eine aktuelle Gesamtnovelle der QLL vor. Während die Datenlage aus großen, randomisierten und prospektiven Studien im Jahr 2008 noch sehr dünn war, hat sich hier in der letzten Dekade vor dem Hintergrund des Patient Blood Managements (PBM) eine Vielzahl von Studien angesammelt, die nun für eine Reihe von Indikationsstellungen belastbare Daten liefern. Dabei wurden die restriktiven Hämoglobin(Hb)-Transfusionstrigger interessanterweise nicht weiter abgesenkt, sondern liegen nun im Schnitt etwa 1 g/dl höher, zumeist bei 7 g/dl.

Summary

After 12 years since the last overall amendment of the cross-sectional guidelines for the therapy with blood components and plasma derivatives (CSG), a current overall innovation of the CSG is available since 21.8.2020. While data from large, randomized and prospective studies was scant in 2008, a large number of studies has accumulated in the last decade against the background of Patient Blood Management (PBM), which now provide reliable data for a number of indications. Interestingly, the restrictive hemoglobin (Hb) transfusion triggers were not lowered further, but are now on average about 1 g/dl higher, mostly at 7 g/dl.

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung am 21.8.2020 auf Empfehlung seines Wissenschaftlichen Beirats die Gesamtnovelle 2020 der Querschnitts-Leitlinien (QLL) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten beschlossen. Damit liegt nun, mehr als zehn Jahre nach dem Erscheinen der letzten Komplettüberarbeitung (die 4. überarbeitete Auflage stammt aus dem Jahr 2008; die im Jahre 2014 erfolgte Überarbeitung hatte nur Teilaspekte der Leitlinie, insbesondere das Kapitel 5 „Humanalbumin“ betroffen, welches vorübergehend ausgesetzt war), eine aktuelle Version der Querschnitts-Leitlinien vor.

Die Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Auswahl von Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Insbesondere nehmen sie Stellung zur Anwendung und zur Indikationsstellung¹. Im Gegensatz zu krankheitsbezogenen Leitlinien erörtern diese Leitlinien eine Therapieform, nämlich die Hämotherapie, die in vielen verschiedenen Disziplinen der Medizin zur Anwendung kommt, weshalb diese Leitlinien seit 2008 auch entsprechend als „Querschnitts-Leitlinien“ bezeichnet werden.

Der besonderen Situation wurde bereits mit der 4. Auflage insofern Rechnung getragen, als dass sich die Methodik der Erstellung von der sonst geübten Vorgehensweise bei Evidenz-basierten S2-Leitlinien unterschied und die im wissenschaftlichen Beirat bewährten Konsensus- und Anhörungs-Verfahren der betroffenen Fachgesellschaften in den Mittelpunkt der methodischen Verfah-

rensweise stellte. Bereits in der 4. Auflage wurden für die Auswahl, Anwendung und Indikationsstellung der jeweiligen Blutkomponenten und Plasmaderivate klare Empfehlungen entsprechend den Grundsätzen der Evidence-based-Medicine (EbM) formuliert, wobei sich die verwendete Systematik und die Kennzeichnung der Qualität der zugrunde gelegten Daten und Studien nach dem System des American College of Chest Physicians (ACCP) richtete. Interessanterweise wurde damals bereits angesichts des offensichtlich bestehenden Mangels an ausreichend großen, prospektiven und randomisierten Studien zur Hämotherapie das Evidenzlevel „C+“, welches grundsätzlich eher die Schlussfolgerungen aus Fallbeobachtungen und Ergebnissen nicht randomisierter Studien wiedergibt, vergleichsweise hoch, direkt unterhalb des höchsten Evidenzlevels A eingestuft. Mit anderen Worten wurde hier dem Expertenwissen ein hohes Evidenzlevel zugeordnet. Diese Systematik wurde in der aktuellen Version der Querschnitts-Leitlinien beibehalten, was die Beurteilung der Änderungen erleichtert. Die nachfolgende tabellarische Klassifizierung der Empfehlungen (**Tabelle 1**) trifft also unverändert für die 4. und 5. Auflage der Querschnitts-Leitlinien zu.

Das ist in Bezug auf das Kapitel „Erythrozytenkonzentrate“ (EK) von ganz besonderem Interesse, da in der Zeit zwischen der Publikation der 4. und 5. Auflage der Querschnitts-Leitlinie eine umfangreiche und umfassende Beschäftigung mit dem Thema „Patient Blood Management“ stattgefunden hat, die – zugespitzt formuliert –

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrundeliegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Key-words“
1	Eindeutig	A	Randomisierte, kontrollierte Studien ohne wesentliche methodische Einschränkungen mit eindeutigem Ergebnis	1 A	Starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt.	„soll“
1	Eindeutig	C+	Keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage	1 C+		
1	Eindeutig	B	Randomisierte, kontrollierte Studie mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studie ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergebnis beeinflussen haben.	1 B	Starke Empfehlung, die wahrscheinlich für die meisten Patienten gilt.	
1	Eindeutig	C	Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, jedoch mit überzeugendem Ergebnis	1 C	Mittelstarke Empfehlung, erscheint plausibel, kann sich aber ändern, wenn bessere Daten vorliegen.	„sollte“
2	Unklar	A	Randomisierte, kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen, aber mit unterschiedlichen Ergebnissen	2 A	Mittelstarke Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	
2	Unklar	C+	Keine randomisierten, kontrollierten Studien, Datenlage jedoch durch Extrapolation anderer Studien ableitbar	2 C+	Schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	„kann“
2	Unklar	B	Randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	2 B	Schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	
2	Unklar	C	Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen	2 C	Sehr schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	„könnte“

Tabelle 1: Klassifizierung der Empfehlungen. Entnommen aus [1]

stets den Vorwurf der zu häufigen und ohne ausreichende Indikation stattfindenden Transfusion in Deutschland formulierte. Die zu dieser Zeit über alle Fachgesellschaften konsentierten Empfehlungen zu Transfusionsindikationen stammten wohlgernekt aus dem Jahr 2008 und waren in der 4. Auflage der Querschnitts-Leitlinien nachzulesen.

Zwischenzeitlich gibt es aus der letzten Dekade eine schier unüberschaubare Menge an Publikationen und Berichten, die sich mit dem Thema Erythrozytentransfusion, Indikation und Outcome beschäftigen. Viele dieser zumeist retrospektiven Studien halten, meist aufgrund unzulässiger Kausalitätsschlüsse aus retrospektiven Analysen, einer objektiven wissenschaftlichen Begutachtung nicht stand. Es gibt aber auch mittlerweile eine Anzahl an sehr guten, prospektiven und ausreichend dimensionierten Studien zu Transfusionstriggern für die Erythrozytentransfusion bei verschiedensten Patientengruppen. In einer Internationalen Konsensuskonferenz wurden im Jahr 2018 die vorhandenen Daten ausgewertet und entsprechende Empfehlungen formuliert. Wir berichteten hierüber bereits in der hämotherapie (Zeiler, T., *Patient Blood Management: Ergebnisse der ersten internationalen Konsensuskonferenz in Frankfurt 2018*, hämotherapie, 2019: Heft 33;12–15). Ganz offensichtlich haben viele der Konsensempfehlungen aus dieser Konferenz Eingang in die aktuelle Leitlinie gefunden. Wenn man sich einmal die Mühe macht, die Anzahl und die Qualität der für die aktuellen Empfehlungen zugrunde gelegten Studien zu analysieren, dann ergibt sich doch ein ganz erstaunliches Bild (**Abbildung 1**). Es gibt heute nicht nur wesentlich mehr – 19 statt vormals zwölf Empfehlungen –, sondern auch gute wissenschaftliche Evidenz mit nun acht statt vormals einer einzigen Empfehlung der Gesamtbewertung 1 A.

Die grundlegenden Aussagen zum Hämoglobin (Hb)-Wert als Transfusionstrigger haben sich dadurch etwas modifiziert, interessanterweise jedoch nach oben. Das Experten-Panel zu EK-Transfusionstriggern fand keine Evidenz für einen EK-Transfusionstrigger unterhalb des niedrigsten Triggers < 7 g/dl. Dies ist auf den ersten Blick vor dem Hintergrund der starken Beschäftigung mit dem Thema Transfusionstrigger erstaunlich, vermutlich aber der Tatsache geschuldet, dass die noch im Jahre 2008 zugrunde gelegte Expertenmeinung (Level 1 C+) nun durch die Ergebnisse von Studien (Level 1 A) ersetzt wurde, diese Studien jedoch nie den noch im Jahr 2008 postulierten unteren Grenztrigger eines Hb-Werts von 6 g/dl im Studienprotokoll beurteilten. Die restriktiven Transfusionstrigger der Studien lagen meist bei Hb-Werten von 7 g/dl oder höher und zeigten sich in der Regel den noch höher liegenden „liberalen“ Transfusionstriggern ebenbürtig. Es gibt also schlichtweg keine qualitativ guten Daten zu restriktiven Transfusionstriggern bei Hb-Werten von 6 g/dl, um hierfür eine 1 A-Empfehlung formulieren zu können. Es wird spannend sein, zu beobachten, wie sich hier vor dem Hintergrund, dass sich nach der Erfahrung der beiden Autoren ein Hb-Trigger von 6 g/dl in den Kliniken mittlerweile sehr wohl etabliert hat, dieser nun aber nicht mehr den aktuellen Empfehlungen der Querschnitts-Leitlinien entspricht, die klinische Transfusionspraxis in den nächsten Jahren entwickeln wird. Wir hoffen hier auf weitere gute, prospektive und ausreichend dimensionierte Studien, die auch restriktive Transfusionstrigger von 6 g/dl beurteilen.

Gleichwohl ist weiterhin die gute, klinisch orientierte Indikationsstellung des transfundierenden Arztes absolut notwendig. Das entspricht auch der Intention der Quer-

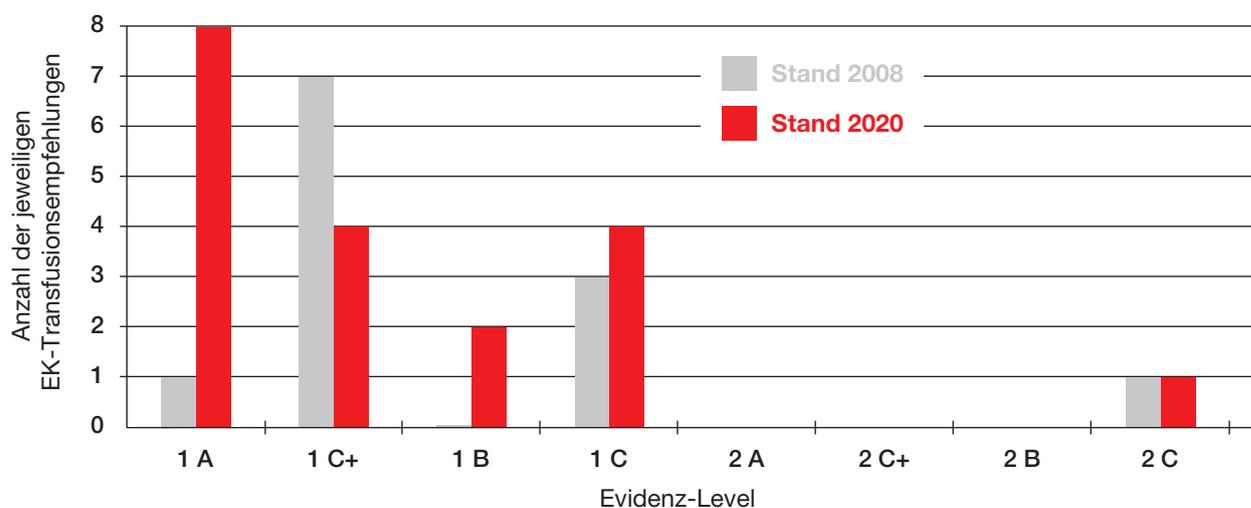


Abbildung 1: Bewertung der Empfehlungen für die Transfusion von EK 2008 und 2020

schnitts-Leitlinien, wie im Kapitel 1.5.1.1 „Allgemeine Grundsätze“ dargelegt¹. Die dort zu lesende Formulierung ist so umfassend zutreffend, dass wir sie hier gerne wörtlich wiedergeben möchten:

„[...]“

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

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

Bei stabiler Hämodynamik, normalem intravasalen Volumen (Normovolämie) und nicht extrem niedrigen Hb-Werten ist eine niedrige Hb-Konzentration allein kein suffizientes Transfusionskriterium. Zusätzlich müssen physiologische Transfusionstrigger in die Entscheidungsfindung zur Erythrozytentransfusion einbezogen werden. Physiologische Transfusionstrigger sind klinische Symptome, die bei gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können.

[...]“ Entnommen aus [1]

Dies berücksichtigend sollte es jedem transfundierenden Arzt möglich sein, sowohl unter den aktuellen Vorgaben als auch bei niedrigeren Hb-Werten eine adäquate Indikation zur Transfusion zu stellen.

Doch gehen wir noch einmal zurück zum Anfang des Kapitels, welches wie schon in den früheren Auflagen der Querschnitts-Leitlinien das erste Kapitel des Buches bildet. Es ist im Aufbau nicht grundlegend geändert, aber insgesamt schon merklich stringenter gefasst. Aufgrund der mittlerweile doch deutlich angewachsenen Datenlage werden sowohl die akute als auch die chronische Anämie nur deutlich umfassender und differenzierter besprochen. Auch die Anzahl der konkreten Empfehlungen hat zugenommen. Grundsätzlich folgen die einzelnen Kapitel der QLL einem identischen Aufbau, weshalb wir diesen hier an dieser Stelle abdrucken:

„1 Erythrozytenkonzentrate

1.1 Herstellung

1.1.1 Präparate

1.1.1.1 Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung

1.1.1.2 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

1.1.1.3 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

1.1.1.4 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat

1.1.2 Qualitätskriterien

1.2 Wirksame Bestandteile

1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

1.4 Lagerung, Verwendbarkeit

1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung

1.5.1 Indikationen

1.5.1.1 Allgemeine Grundsätze

1.5.1.2 Akute Anämie

1.5.1.3 Chronische Anämien

1.5.1.4 Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

1.5.1.5 Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

1.5.2 Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate

1.5.2.1 Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat

- 1.5.2.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat
- 1.5.2.3 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat
- 1.5.3 Auswahl von Erythrozytenkonzentraten
- 1.5.4 Art der Anwendung
- 1.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen
- 1.6 Unerwünschte Wirkungen
- 1.7 Dokumentation
- 1.8 Literatur

[...]“ Entnommen aus [1]

Nun im Einzelnen zu den verschiedenen Abschnitten des Kapitels: Was hat sich geändert? Was ist neu?

1.1 Herstellung

1.2 wirksame Bestandteile

Hier haben sich kaum Veränderungen ergeben. Bei kryokonservierten und gewaschenen Erythrozytenkonzentraten (EK) wurde jedoch den Entwicklungen der Herstellung Rechnung getragen, die mittlerweile nicht mehr bei allen Präparationen die unmittelbare Transfusion der aufgetauten oder gewaschenen Produkte erforderlich machen. Das erleichtert die Logistik und verringert den Verfall. Hier lohnt es sich, die Herstellerangaben genauer anzusehen.

1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

Während hier in der 4. Auflage noch vorsichtig auf Studien hingewiesen wurde, die möglicherweise vorliegende Korrelationen zwischen länger gelagerten Erythrozytenkonzentraten und einem schlechten klinischen Outcome mancher Patientengruppen schildern, wird das nun aufgrund neuer Studiendaten anders bewertet. Hier wird nun darauf hingewiesen, dass prospektiv-randomisierte Studien übereinstimmend keine negative Auswirkung der Lagerungsdauer von EK auf die Letalität oder unerwünschte Ereignisse und andere sekundäre Endpunkte bei Patienten zeigten. Aus dieser Erkenntnis, die nun unter

1.4 Lagerung, Verwendbarkeit

aufgeführt wird, ergibt sich auch gleich eine der neuen starken 1 A-Empfehlungen:

Innerhalb der zugelassenen Grenzen soll die Lagerungsdauer nicht als Auswahlkriterien für Erythrozytenkonzentrate herangezogen werden.

1 A

Entnommen aus [1]

Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen, z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung, kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.

1 C

Entnommen aus [1]

Diese Empfehlung ist nicht nur vor dem Hintergrund einer unnötigen und nicht begründeten Verunsicherung von Patienten, sofern sie ältere Erythrozytenkonzentrate erhalten, sondern auch unter dem Aspekt der Versorgungssicherheit und der adäquaten Verwendung der kostbaren Ressource Blut sehr positiv zu sehen. Ein Verwurf von Erythrozytenkonzentraten aufgrund nicht begründeter Vorbehalte gegenüber älteren Konzentraten ist nicht (mehr) zu akzeptieren.

1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Verwendung

1.5.1 Indikation

1.5.1.1 Allgemeine Grundsätze

Hier wurden einige Ergänzungen vorgenommen, welche einerseits auf die Erfordernis der körperlichen Untersuchung und Aktualisierung der Befunde hinweisen, andererseits aber auch die Prinzipien des „Patient Blood Managements“ (PBM) als klare und unverzichtbare Bestandteile des gesamten Prozesses darstellen. Die Tabelle der physiologischen Transfusionstrigger wurde etwas gestrafft und führt unter den Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung nun nur noch den Abfall der gemischtvenösen bzw. zentralvenösen Sauerstoffsättigung und die Laktazidose an.

1.5.1.2 Akute Anämie

Dieses Kapitel, welches vormals „akute Blutung“ benannt war, hat eine deutliche Überarbeitung erfahren, da hier nun auf die neueren Studienergebnisse eingegangen wurde, die auch Eingang in die bereits erwähnte internationale Konsensuskonferenz im Jahre 2018 gefunden hatten. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Studien und entsprechende Metaanalysen bis auf wenige Ausnahmen keinen Vorteil einer liberalen Transfusionsstrategie zeigen. Es wird richtigerweise auch darauf hingewiesen, dass es sich um Transfusionstrigger handelte, die posttransfusionellen Hb-Werte jedoch um 1–2 g/dl höher lagen als die angegebenen Trigger. Auch unterschieden sich die Transfusionstrigger zwischen den restriktiven und den liberalen Gruppen meist nur um 1–2 g/dl. Aus den verschiedenen Studien resultieren einige neue, klar formulierte, starke

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

Entnommen aus [1]

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

Entnommen aus [1]

und durchaus differenzierte 1 A-Empfehlungen für einzelne Patientengruppen.

Für ältere kreislaufstabile Patienten mit hüftnahen Frakturen wird ein Transfusionstrigger von 8 g/dl nun bereits als restriktiv bezeichnet.

Für ältere Patienten (> 65 Jahre), die sich unfallchirurgisch-orthopädischen Eingriffen unterziehen, und für Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von unter 8 g/dl (unter 5,0 mmol/l) gestellt werden.	1 A
---	------------

Entnommen aus [1]

Auf die jeweils eng begrenzten Patientengruppen, für die die jeweiligen Empfehlungen gelten, wird wiederholt hingewiesen. Dies erklärt sich daraus, dass die entsprechenden Studien strikte Eingangskriterien aufwiesen und sie sensu stricto dann auch nur für diese Gruppen gelten. Letztendlich wird der transfundierende Arzt hier jedoch für seinen jeweiligen Patienten ggf. die entsprechenden

Die Empfehlungen gelten für normovolämische Patienten mit akuter Anämie in stationärer Behandlung. Bei der Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion sollen außer der Hb-Konzentration individuell die Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren des Patienten sowie klinische Symptome einer anämischen Hypoxie berücksichtigt werden:

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung
< 7 g/dl (< 4,3 mmol/l)	–	ja*	1 A
≥ 7 und < 8 g/dl (≥ 4,3 und < 5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 A
	Kompensation eingeschränkt oder Risikofaktoren vorhanden	ja**	1 A
	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger ¹)	ja	1 C+
≥ 8 und < 10 g/dl (≥ 5,0 und < 6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger ¹)	ja	2 C
≥ 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)		nein***	1 A

Beachte:

- Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O₂-Angebots.
- Bei Hypovolämie oder Hypervolämie geben die Hb-Konzentration und der Hämatokrit den Erythrozytengehalt nicht korrekt wieder.
- Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hämoglobinkonzentration (Hb), der physiologischen Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des Blutes zu kompensieren (Kompensationsfähigkeit), des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie einschränken (z. B. koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung, Herzinsuffizienz), und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger). Modifiziert aus [1]

Änderungen im Vergleich zur Vorversion

- * Im Einzelfall auch niedriger tolerierbar
- ** insbesondere ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten, kardiochirurgische Patienten sowie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
- *** im begründeten Einzelfall kann Transfusion auch bei Hb > 10 g/dl indiziert sein
- ++ Hinweis auf eingangs erwähnte Kriterien ++

Analogieschlüsse treffen müssen. Das Leben wird damit für den transfundierenden Arzt nicht unbedingt einfacher.

Für herzchirurgische Patienten, die nicht akut bluten, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von unter 7,5 g/dl (unter 4,7 mmol/l) gestellt werden.	1 A
---	------------

Entnommen aus [1]

Für Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung, die nicht im hämorrhagischen Schock sind, soll die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert unter 7 g/dl (unter 4,3 mmol/l), bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken bei einem Hb-Wert unter 8 g/dl (unter 5,0 mmol/l) gestellt werden.	1 B
--	------------

Entnommen aus [1]

Es gibt weiterhin bedeutende Patientengruppen, für die keine ausreichenden Studiendaten vorliegen, um eine klare Empfehlung auszusprechen. Dies betrifft z. B. Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall. Auch Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung haben bei einer Anämie (Hb < 10 g/dl) vermutlich eine schlechtere neurologische Prognose. Hier gilt es also, in Zukunft noch aussagekräftige Daten zu erheben.

Interessant ist es nun, die Tabelle (**Tab. 2**) mit Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten aus der aktuellen Leitlinie mit der Version aus dem Jahr 2008 zu vergleichen. Hier hat es Veränderungen sowohl bezüglich der unteren Grenzwerte als auch der Qualität der Datengrundlage gegeben. Die Qualität der Empfehlungen zum unteren Hb-Grenzwert von 7 g/dl (vormals 6 g/dl) werden nun deutlich stärker als 1 A-Bewertungen eingestuft (vormals 1 C+).

Der anzustrebende Hb-Zielbereich bei massiver Blutung sowie im hämorrhagischen Schock wurde von vormals 10 g/dl auf einen Zielbereich von 7–9 g/dl herabgesetzt, wobei gleichzeitig sehr deutlich hingewiesen wird, in der Akutphase neben EK auch frühzeitig Thrombozytenkonzentrate (TK), therapeutisches Plasma und Gerinnungspräparate nach einem festen Schema anzuwenden.

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

Entnommen aus [1]

1.5.1.3 Chronische Anämien

Dieser Abschnitt hat eine deutliche Überarbeitung erfahren, was auch durch die mittlerweile vorliegenden Studiendaten ermöglicht wird. Grundsätzlich hat es hier keine Veränderung bezüglich der als Transfusionstrigger angegebenen Hb-Werte von 7–8 g/dl gegeben, aber nun wird bezüglich der Indikationsstellung beim Vorliegen dieser Hb-Werte sehr deutlich auf die Berücksichtigung der klinischen Symptomatik hingewiesen.

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

Entnommen aus [1]

Auf eine Verbesserung der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten in palliativen Therapiesituationen durch Erythrozytentransfusion wird hingewiesen. Ein Punkt, der aus Sicht der Autoren durchaus wichtig ist, da über das Thema Transfusion in palliativen Situationen in Fortbildungen oft kontrovers diskutiert wird.

Weitere Studienergebnisse in Patientengruppen mit chronischer Anämie (z. B. hämatologische Neoplasien, allogene oder autologe Stammzelltransplantation) werden kurz angesprochen. Bei diesen Patientengruppen zeigen sich keine relevanten Unterschiede im Outcome bei Anwendung restriktiver Transfusionstrigger. Auch hier gibt es mittlerweile konkrete Empfehlungen.

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

Entnommen aus [1]

Neu hinzugekommen ist eine Empfehlung zur Transfusion bei Patienten mit Sichelzellanämie. Das ist zu begrüßen, da die Behandlung von Patienten mit Sichelzellanämie in unserem klinischen Alltag mittlerweile deutlich häufiger vorkommt.

Auch für Thalassämien werden deutliche und differenzierte Transfusionsempfehlungen angegeben, die vergleichsweise hohe Hb-Zielwerte von 9–10 g/dl aufweisen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz sogar bei 10–12 g/dl liegen.

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

1 C

Entnommen aus [1]

Zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) gibt es in der aktuellen Version der QLL differenziertere Aussagen als noch in der 4. Auflage. Es wird hier darauf hingewiesen, dass der Einsatz von ESA zur Behandlung einer Tumoranämie zwar durchaus Hb-Wert und Lebensqualität steigern kann, gleichzeitig jedoch in einigen Studien das Risiko thromboembolischer Ereignisse und einer Tumorprogression erhöht und das Gesamtüberleben schlechter war. Es wird daher empfohlen, den Einsatz von ESA zur Behandlung Chemotherapie-induzierter Anämien bei Tumorpatienten auf Patienten zu beschränken, die nicht mehr mit kurativer Zielsetzung behandelt werden.

Sehr wichtig erscheinen den Autoren darüber hinaus zwei zunächst unscheinbar erscheinende Absätze: Da ist zum einen der Hinweis, dass bei Patienten mit autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA) vom Wärmetyp die oft auffällige serologische Verträglichkeitsprobe (= „Kreuzprobe“) nicht dazu führen darf, dass eine lebenswichtige Transfusion verzögert oder gar dem Patienten vorenthalten wird.

Der zweite wichtige Hinweis betrifft die Tatsache, dass Patienten mit chronischer Anämie im Falle einer akuten Blutung nicht unbedingt niedrigere Hb-Werte tolerieren und demzufolge dann genauso behandelt werden müssen wie Patienten ohne chronische Anämie.

1.5.1.4 Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

Auch bei Patienten im Kindesalter, hier hauptsächlich bei Frühgeborenen, wurden in den letzten Jahren die Transfusionstrigger empirisch immer weiter gesenkt. Vorhandene Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse, jedoch ergaben Metaanalysen keine signifikante Erhöhung von Letalität und Morbidität bei restriktivem Vorgehen. Da jedoch die Blutentnahme für diagnostische Zwecke die wesentliche Ursache für eine Anämie, insbesondere bei Neugeborenen, darstellt, wird die Empfehlung ausgesprochen, diese auf das unbedingt erforderliche Maß zu begrenzen.

Bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen sollen diagnostische Blutentnahmen so gering wie möglich gehalten werden, da der hierdurch verursachte Blutverlust die häufigste Ursache für eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in diesem Alter ist [123].

1 C+

Entnommen aus [1]

Unverändert ist die Empfehlung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zur Akuttherapie eines Volumenmangels durch Blutverlust.

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

1 C+

Entnommen aus [1]

Die Tabelle zur Indikationsstellung der Erythrozytentransfusion bei Früh- und Neugeborenen wurde grundlegend überarbeitet und berücksichtigt nun nicht nur das Alter des Kindes, sondern auch verschiedene Szenarien (Invasiv beatmet, O₂-Therapie/nicht-invasive Beatmung, Raumluft).

Bei Früh- und Neugeborenen sollten Erythrozytenkonzentrate unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien transfundiert werden:

2 A

Alter (Stunden h, Tage d)	Transfusionstrigger		
	Invasiv beatmet	O ₂ -Therapie/nicht-invasive Beatmung	Raumluft
0–24 h	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)
1–7 d	< 12,0 g/dl (7,5 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)
8–14 d	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 9,5 g/dl (5,9 mmol/l)	< 7,5 g/dl (4,7 mmol/l)
> 14 d	< 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	< 8,5 g/dl (5,3 mmol/l)	< 7,5 g/dl (4,7 mmol/l)

Tabelle 1.5.1.4.1: Indikationen zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei Früh- und Neugeborenen (modifiziert nach [124]). Entnommen aus [1]

Auf die Möglichkeit einer ESA + enteralen Eisensubstitution wird hingewiesen, ebenso wie auf die Tatsache, dass für die Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion bei Kindern jenseits der Neonatalperiode ähnliche Hb-Werte wie bei Erwachsenen angesetzt werden können.

1.5.1.5 Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter

Hier wurde lediglich das übliche Transfusionsvolumen von 5 bis 15 ml/kg KG auf 15–20 ml/kg KG angehoben. Die Tabelle zur Berechnung des Transfusionsvolumens ist in der aktuellen Fassung entfallen.

1.5.2 Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate

Dieser Abschnitt ist nach hinten geraten und bezüglich der Empfehlungen zu bestrahlten, gewaschenen und kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten unverändert. Empfehlungen zur Auswahl CMV- oder Parvo B19-negativ getesteter EK sind an dieser Stelle komplett entfallen und finden sich unter 10.4.

1.5.3 Auswahl von Erythrozytenkonzentraten

1.5.4 Art der Anwendung

Inhaltlich hat sich in diesen beiden Abschnitten nichts Wesentliches geändert. Diese beiden Abschnitte stellen jedoch weiterhin eine Dopplung der Inhalte aus der „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ dar, insbesondere der Abschnitte 4.9 und 4.10. Grundsätzlich passt diese kurze Zusammenfassung zur Auswahl und Anwendung zwar schon zu der QLL, aktuell sind die Inhalte in Richt- und Leitlinie hier auch weit-

gehend identisch. Problematisch wird es jedoch, wenn infolge der unterschiedlich langen Revisionszyklen der beiden Schriften die dargestellten Inhalte nicht mehr kongruent sind. Es ist zu überlegen, ob an dieser Stelle künftig nicht einfach auf die Richtlinie verwiesen werden kann.

1.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Hier kann man es kurz machen: Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt und der Hinweis, bei potenziellen Empfängern von Knochenmark- oder Stammzelltransplantaten vor der Transplantation gerichtete Spenden von Blutsverwandten unbedingt zu vermeiden, ist unverändert richtig.

1.6 Unerwünschte Wirkungen

werden in dem hervorragenden Kapitel 10 ausführlich behandelt.

1.7 Dokumentation

Hier, wie schon in der Vorversion, die Auflistung der Verpflichtungen zur Dokumentation.

1.8 Literatur

Wie gewohnt umfangreich und aktuell.

Zusammenfassend kann man den Autoren des Kapitels großen Dank für die aktuelle und hervorragend gelungene Überarbeitung aussprechen. Es lohnt sich wirklich, das Kapitel zu lesen – selbst wenn man, wie die beiden Autoren, „alter Hase“ im Bereich der Transfusionsmedizin ist. Letztendlich ergeben die Leitlinien auch ein perfektes Hämotherapie-Lehrbuch für Mediziner.

¹ Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020 (in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung)

Die Autoren



PD Dr. med. Thomas Zeiler
Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst
West gemeinnützige GmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid
t.zeiler@bsdwest.de



Dr. med. Markus M. Müller
Ärztlicher Direktor des Institutes für
Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) in
Kassel, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg
– Hessen gemeinnützige GmbH
m.mueller@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 2: Thrombozytenkonzentrate

Zusammenfassung

Bei der Anwendung von Thrombozytenkonzentraten wurden grundsätzliche Aspekte zur Transfusion und zur Bewertung der Empfehlungen ergänzt. Hier wurden insbesondere für Thrombozytenfunktionsstörungen verschiedene Ursachen ausgeführt und auf blutungsminimierende Maßnahmen hingewiesen. Sowohl bei der akuten Bildungsstörung, als auch bei periinterventionellen, operativen Eingriffen und Prozeduren wurde auf die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch Medikamente detailliert hingewiesen. Insbesondere bei der Auswahl von Thrombozytenpräparaten ist anzumerken, dass bei Rhesusinkompatibilität ein Präparat, welches mit einer geringen Verunreinigung von Erythrozyten hergestellt wurde, jetzt ohne Rhesus-Prophylaxe verabreicht werden kann. Ein eigenes Kapitel zu Besonderheiten der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten im Kindesalter wurde ergänzt.

Summary

In the version of the guidelines an update on the clinical use of platelet concentrates is given. In particular, various causes for alterations in platelet function were stated and measures to minimize bleeding are pointed out, with a special focus on the influence of drugs on platelet function. Recommendations are presented regarding periinterventional management of patients with reduced thrombopoiesis and patients with thrombocytopenia specially in the context of surgical interventions and procedures. A separate chapter on the peculiarities of the transfusion of platelet concentrates in childhood has been added.

IN DER HERSTELLUNG (2.1)

Die Pathogeninaktivierung sowie die Bestrahlung der Präparate werden zur Reduktion der Pathogenübertragung bzw. des GvHD-Risikos aufgeführt. Anwendungsempfehlungen ändern sich durch diese zusätzlichen Verfahren nicht.

IN DER ANWENDUNG (2.5)

Einzelne prospektive Studien zur Thrombozytentransfusion bei hypoproliferativer Thrombozytopenie und bei hämato-onkologischen Patienten liegen inzwischen vor. In der neuen Version der Leitlinien werden die grundsätzlichen Aspekte zur Thrombozytenfunktion und zur Bewertung der Empfehlungen aufgeführt. Hierzu zählen die absolute Thrombozytenzahl, die Funktion der Thrombozyten sowie die ausreichende Hämostase, welche für die individuelle Blutungssituation des Patienten zu beachten sind:

- Eine Transfusionsindikation entgegen den Empfehlungen kann in Einzelfällen bei Vorliegen von Thrombozytenfunktionsstörungen oder Gerinnungsstörungen auch bei höheren Grenzwerten erfolgen.
- Es sollten zusätzlich möglichst blutungsminimierende

Maßnahmen durchgeführt werden. Desmopressin und Tranexamsäure sind hier je nach Grunderkrankung und Begleiterkrankung des Patienten mit Hinweis auf die jeweiligen AMWF-Leitlinien für die spezifischen Krankheitsbilder einzusetzen.

- Es besteht die Möglichkeit in ausgewählten Situationen vor operativen Eingriffen TPO-Rezeptor Analoga bei Patienten mit hereditären Thrombozytopenien anzuwenden.
- Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen können im Zusammenhang mit der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern bzw. anderen Medikamenten (Antikonvulsiva, Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) oder Nahrungsergänzungsmitteln einhergehen. Hierbei wird nochmals gesondert auf Ticagrelor hingewiesen, wegen dessen langer Halbwertszeit und daraus folgender reversibler Hemmung auch der transfundierten Thrombozyten (zeitliche Planung elektiver Eingriffe bei diesen Patienten).
- Für die restriktive prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei hämato-onkologischen Patienten, d. h. erst bei Auftreten klinischer Blutungszeichen, ist die schnelle Verfügbarkeit der Produkte vor Ort ausschlaggebend.

Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz

- Der Hinweis auf fehlende Studien zum Einsatz der prophylaktischen Transfusion bei Immunthrombozytopenie ist entfernt.
- Bei Thrombozytenwerten $< 10.000/\mu\text{l}$ oder $< 20.000/\mu\text{l}$ bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und Sepsis ist die schwache Empfehlung mit niedriger Evidenz zur Transfusion erwähnt (Surviving Sepsis Guidelines 2016).
- Für die ECMO-Therapie liegen keine ausreichenden Daten zur Thrombozytentransfusion vor, da hier möglicherweise ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom als Blutungsursache verantwortlich ist.

Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung

Mehrere randomisierte Studien zur prophylaktischen Transfusion liegen inzwischen vor (auch für Patienten nach Stammzelltransplantation).

- Eine Thrombozytentransfusion bei Werten $< 10.000/\mu\text{l}$ auch ohne akute Blutungszeichen ist empfohlen, insbesondere bei Patienten mit akuter Leukämie.
- Bei schneller Verfügbarkeit von Thrombozytenpräparaten kann ggf. auch zugewartet werden.
- Patienten mit soliden Malignomen ohne zusätzliches Blutungsrisiko bei $< 10.000/\mu\text{l}$ oder manifesten Blutungen haben jetzt eine 2 C-Empfehlung zur Transfusion (ehemals 1 C).

Periinterventionell

- Die Empfehlung zur Transfusion von Patienten ohne zusätzliche Blutungsrisiken vor invasiven Eingriffen bei $< 50.000/\mu\text{l}$ Grad 1 C entfällt zugunsten einer Tabelle 2.5.2.1 mit Hinweisen zum Vorgehen vor invasiven Eingriffen und Operationen nach den modifizierten Empfehlungen der AFSSaPS-Arbeitsgruppe (französische Einrichtung zur Arzneimittelsicherheit vergleichbar mit dem PEI). Hier wird nun nur noch nach dem Vorliegen einer aktiven Blutung (ja oder nein) und den Laborwerten eine therapeutische Konsequenz gezogen.
- Die Tabelle 2.5.2.1 „Auswahl von Medikamenten“, welche die Thrombozytenfunktion bzw. Hämostase beeinflussen können, wurde als 2.5.2.1 a) um Angiotensin II Rezeptor Antagonisten ergänzt. In derselben Tabelle wurden die Heparine und Heparinoide um Phenprocoumon, Warfarin und DOACs ergänzt.
- In Tabelle 2.5.2.1 b) wurde die detaillierte Pharmakolo-

gie der Thrombozytenfunktionshemmer mit Wirkmechanismus, Erreichen der maximalen Wirkung und Halbwertszeit aufgelistet.

Lumbalpunktion

Es wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine randomisierten Studien zur Bestimmung der Thrombozytenzahl vor Punktion vorliegen.

- Bei dringlicher Indikation und einer Thrombozytenzahl $> 10.000/\mu\text{l}$ (früher $20.000/\mu\text{l}$) sollte die Lumbalpunktion nicht verzögert werden.
- Bei Patienten unter Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern wird nochmals auf die Besonderheit von Ticagrelor hingewiesen.

Gastrointestinale Endoskopie

- Neu ist, dass bei Blutungen nach Biopsie bei Thrombozytenwerten von unter $20.000/\mu\text{l}$ im Fall von endoskopisch sichtbaren Blutungen, die anderweitig nicht gestoppt werden können, eine schwache Empfehlung (2 C+) zur Gabe von Thrombozytenpräparaten ausgesprochen wird.
- Die Transfusion von Thrombozytenpräparaten bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung, die mit P2Y12-Aggregationshemmern behandelt werden, erfordert eine Risikoabwägung der gastrointestinalen Behandlung hinsichtlich des möglichen prothrombotischen Zustandes nach Absetzen der Medikation.

Angiographie/Koronarangiografie

- Die Transfusion von Thrombozyten vor einer interventionellen Koronarangiographie könnte bereits bei Werten unter $30.000/\mu\text{l}$ erfolgen.
- Erneut wird auf die eingeschränkte Wirkung der Thrombozytentransfusion unter Ticagrelor-medikation hingewiesen.
- Die schwache Empfehlung zur Transfusion vor Punktion bei $< 20.000/\mu\text{l}$ (2 C) ist unverändert, allerdings wurde auf die Möglichkeit zur Absenkung auf $< 10.000/\mu\text{l}$ bei ultraschallgesteuerter Punktion hingewiesen.

Operative Eingriffe

- Bei größeren operativen Eingriffen wird perioperativ (früher präoperativ) bei Unterschreiten von Thrombozytenwerten $< 50.000/\mu\text{l}$ die Thrombozytengabe empfohlen.
- Präoperativ ist bei Einsatz von Herz-Lungen-Maschinen eine Transfusion von Thrombozyten bei Werten $< 20.000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu erwägen, ebenso bei

Patienten unter gleichzeitiger Gabe von thrombozytenfunktionshemmenden Medikamenten.

Rückenmarksnahe Regionalanästhesien

- Ehemals unter 2.5.2.11 integriert.
- Hier besteht jetzt ein eigenes Kapitel mit unveränderten Grenzen für prophylaktische Transfusion bei Epiduralpunktion (< 80.000 µl) und Spinalpunktion < 50.000 µl.
- Auf die Möglichkeit des Abweichens von den genannten Empfehlungen zur Durchführung bei Analgesie und Anästhesie im Rahmen der Geburtshilfe wird hingewiesen.

Bei akuter Blutung

- Es wird empfohlen, dass eine Transfusion von Thrombozyten schon ab < 50.000/µl für Patienten mit massivem Blutverlust oder massiver Gefährdung durch Lokalisation der Blutung erfolgen sollte (ehemals 100.000/µl).
- Die Empfehlung zur Thrombozytentransfusion bei massiver und bedrohlicher Blutung mit erwarteter Massivtransfusion wurde von ehemals 2 C auf 1 B (=sollte) geändert.
- Hier wurde ein festes Schema hinzugefügt: 6 EK dann 1 TK dann EK:TK im Verhältnis 4:1.
- Bei anhaltender Blutung und / oder bei Schädel-Hirn-Trauma gilt weiterhin die bisherige Grenze < 100.000/µl mit 2 C Empfehlung.
- Hingewiesen wird darauf, dass eine Transfusion von Thrombozyten bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter Thrombozytenfunktionshemmern ohne neurochirurgische Intervention mit negativem Einfluss auf Mortalität bzw. spätere Pflegebedürftigkeit assoziiert sein kann.

AUSWAHL DES THROMBOZYTENKONZENTRATS (2.7)

Apherese- und Pool-TK

- Für nicht-immunisierte Patienten gehen internationale Leitlinien (britische und kanadische) von einer Gleichwertigkeit der beiden Produkte aus.
- Es fehlen jedoch prospektiv-randomisierte Studien zu dieser Festlegung einer Gleichwertigkeit der beiden Präparate oder einer unterschiedlichen therapeutischen Wirksamkeit.

RH-Inkompatibilität

- Aufgrund des geringeren Immunisierungsrisikos durch Apheresethrombozytenkonzentrate kann auf die Anti-D-Prophylaxe nach notwendiger Transfusion inkompatibler Präparate verzichtet werden (Grad 1 C).
- Bei gleichzeitiger Notfalltransfusion von inkompatiblen Erythrozytenkonzentraten ist die Anti-D-Prophylaxe in keinem Fall sinnvoll.

Refraktärität (2.8)

- Auf die Ineffektivität einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion bei Hypersplenismus wird hingewiesen.
- Für das Management des refraktären Patienten kann bei immunisierten Patienten bei gesicherter Übereinstimmung aller relevanten HLA- und HPA-Antigene zwischen Spender und Empfängerthrombozyten auf die Durchführung einer serologischen Verträglichkeitsprobe mit Antiglobulinbindungstest verzichtet werden.

THROMBOZYTENTRANSFUSION IM KINDESALTER (2.9)

- Das ehemalige Kapitel „Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie“ ist jetzt Unterkapitel des neuen Abschnittes 2.9.
- Die Grenzwerte der Thrombozyten vor prophylaktischer Transfusion orientieren sich überwiegend aufgrund weniger randomisierter klinischer Studien an der Erwachsenenmedizin. Lediglich das Kapitel 2.9.1 zur Thrombozytentransfusion bei Neugeborenen wurde ergänzt.

Bei Neugeborenen

- Grenzwerte zur Thrombozytentransfusion bei Neugeborenen wurden in einer Tabelle zusammengefasst. Die Datenlage basiert auf einer randomisierten Multicenter-Studie für schwerkranke Frühgeborene < 34. SSW mit Sepsis oder nekrotisierender Enterokolitis.
- Hier sind restriktive Transfusionsregime versus liberale Transfusionsregime im Vergleich beurteilt worden und in die Tabelle eingeflossen. Ausgeschlossen waren jedoch die Kinder mit fetaler Alloimmunthrombozytopenie.
- Hieraus wurden Grenzwerte zur prophylaktischen Transfusion bei Neugeborenen je nach klinischem Zustand und Familienanamnese festgelegt, allerdings mit Grad 2 C+ Empfehlung:

- Keine Blutungszeichen < 25.000/μl; NAIT ohne Hirnblutung in der Familie < 30.000/μl; Blutungszeichen, Koagulopathie, NAIT mit Hirnblutung bei einem Geschwister < 50.000/μl; größere Blutung, bevorstehende größere Operation < 100.000/μl.

Fetale und neonatale

Alloimmunthrombozytopenie

- Es wird darauf hingewiesen, dass intrakranielle Blutungen auch schon intrauterin auftreten können. Intrauterine Transfusionen sollten vermieden werden.
- Eine Behandlung mit mütterlichen Thrombozytenkonzentraten nach Entfernung des Plasmas wird nicht mehr empfohlen.
- Vorhandene HPA-1a oder HPA-5b negative Thrombozytenkonzentrate sollten zur Transfusion herangezogen werden.
- Auch nach Transfusion unausgewählter Thrombozytenkonzentrate kann mit einem ausreichenden Anstieg der Thrombozyten gerechnet werden.
- Eine prophylaktische Thrombozytentransfusion für Neu- und Frühgeborene wird bei Thrombozytenwerten < 30.000/μl empfohlen.

Die Autoren



Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau
Oberärztin und Leiterin der Entnahme- und Herstellung,
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH (ZKT)
Stefanie.Nowak-Harnau@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Sigrid Enkel
Leitende Oberärztin und stellvertretende
Institutsleiterin,
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen
gGmbH (ZKT)
Sigrid.Enkel@med.uni-tuebingen.de



Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen
gGmbH (ZKT)
Tamam.Bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 3: Granulozytenkonzentrate

Zusammenfassung

Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten wurden in einer Gesamtnovelle 2020 überarbeitet und aktualisiert. Dabei erfuhr auch das Kapitel „Granulozytenkonzentrate“ (GK) neben fast wortwörtlich unveränderten Abschnitten einige Anpassungen. Diese Anpassungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Punkte „Herstellung“, „Indikation“, „Dosierung“ und „Art der Anwendung“.

Hochmolekulare Hydroxyethylstärke (HES) war auch für die Herstellung von GK in Europa nicht mehr als verkehrsfähiges Arzneimittel erhältlich, nachdem Kontraindikationen wie z. B. schwerwiegende Nierenerkrankungen Zweifel an der Sicherheit des Präparates hatten aufkommen lassen. Diese Sicherheitsaspekte sind bei der Herstellung von GK für den Spender unwesentlich, bei Empfängern spielen sie höchstens in Ausnahmefällen eine Rolle. Die Verwendung von HES bei der Herstellung von GK ist entsprechend der Leitlinie nun wieder ausdrücklich erlaubt. Die Indikation zur Gabe von GK bei schwerwiegenden Infektionen immunsupprimierter Patienten wird anhand der aktuellen Studienlage kritisch diskutiert und liegt letztlich im ärztlichen Ermessen. Dabei wird von höheren Dosierungen ausgegangen, als dies bisher empfohlen war. Eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe wird im Unterschied zu der bisherigen Version der Leitlinien nicht mehr als generell erforderlich angesehen.

Summary

The guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives were revised and updated in an overall amendment 2020. Thereby, the chapter "Granulocyte concentrates" (GK) also underwent some adaptations besides almost word-for-word unchanged sections. These adjustments mainly relate to the points "Preparation", "Indication", "Dosage" and "Mode of use".

High-molecular-weight hydroxyethyl starch (HES) was no longer available as a marketable drug in Europe also for the manufacture of GK after contraindications in patients such as serious kidney disease raised doubts about the safety of the preparation. These safety aspects are immaterial in the manufacture of GK for the donors. For recipients they play a role at most in exceptional cases only. The use of HES in the preparation of GK is now explicitly permitted again in accordance with the guideline. The indication for the administration of GK in severe infections of immunosuppressed patients is critically discussed on the basis of the current study situation and is ultimately at the discretion of the physician. Higher doses than previously recommended are assumed. In contrast to the previous version of the guidelines, a leukocytic tolerance test is no longer considered generally necessary.

Im Vergleich zu der bisher aktuellen Version dieses Kapitels sind mehrere Abschnitte unverändert geblieben:

- 3.1.1 Qualitätskriterien
- 3.2 Wirksame Bestandteile
- 3.3 Physiologische Funktion
- 3.4 Lagerung und Haltbarkeit
- 3.5.2 Spezielle Indikationen
- 3.5.5 Refraktärzustand

Zu diesen Abschnitten gibt es weder neue Studien noch andere neue Erkenntnisse, so dass sie fast wortwörtlich übernommen wurden.

Teilweise spannende Veränderungen haben folgende Abschnitte erfahren:

HERSTELLUNG

Die Menge des eingesetzten HES wird auf 500 ml begrenzt. Es wird gefolgert, dass in einem Granulozytenkonzentrat (GK) demnach 15 bis 30 ml HES enthalten sind. Hier wird rechnerisch ausgedrückt, dass die Belastung des Präparateempfängers mit HES in der Regel gering und deutlich unter den Mengen liegt, die eine Anwendung des HES verbieten. Dem Anwender wird gleichzeitig jedoch die Möglichkeit gegeben, abzuschätzen, wieviel HES ein Patient in Summe erhält, wenn mehrere Transfusionen notwendig sind.

Die Leitlinie weist ausdrücklich darauf hin, dass GK keiner Zulassung (§ 21 Abs. 2 AMG) bedürfen. Als Rezeptur ist somit eine Herstellungserlaubnis durch die zuständige örtliche Behörde ausreichend.

Ein wesentlicher, neu hinzugekommener Anteil des Abschnitts „Herstellung“ widmet sich den Risiken, die in der Verwendung von HES bestehen. Die Risiken des HES z. B. für Patienten mit Niereninsuffizienz hatten zu einem Verbot des Medikaments in Europa geführt. An transfusionsmedizinische Belange war bei dieser Entscheidung nicht gedacht worden. Nun wird in der Richtlinie erstmals explizit darauf hingewiesen, dass die in den Fachinformationen der HES-Präparate genannten Kontraindikationen für Granulozytenspender nicht zutreffen, weil Personen, die gefährdet wären, aufgrund der geltenden Spenderausschlusskriterien nicht zur Spende zugelassen werden dürfen. Das aus der im GK befindlichen HES-Menge resultierende Risiko für den Empfänger wird als „gering“¹ bewertet. Es wird auf Warnhinweise bzw. empfohlene Schutzmaßnahmen, die von der DGTI publiziert wurden, hingewiesen. Allerdings wird auch auf produktbezogene nationale und europäische Gesetze und Richtlinien verwiesen, was mit anderen Worten durchaus umfangreiche Auflagen sind, die erfüllt sein müssen, um eine Herstellungserlaubnis für GK zu erhalten. Die Anwendung von HES für den speziellen Zweck der Herstellung von GK ist aber ausdrücklich (wieder) erlaubt.

INDIKATION

Im Abschnitt 3.5.1 sind mehrere Studien aufgeführt, die seit der letzten Überarbeitung der Leitlinien publiziert wurden. Demnach wird der Gabe von GK eine sogenannte „Bridging Function“¹ zugeschrieben, d. h. eine Einsatzmöglichkeit im Intervall einer Neutropenie nach myelosuppressiver Therapie bis zur hämatopoetischen Rekonstitution. Diese Funktion wurde den Präparaten oftmals unterstellt, nun hat diese Indikation anhand der aktuellen Studienlage Einzug in die Richtlinie erhalten. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nach aktueller Studienlage „ein heutiges, effektives Infektionsmanagement auch ohne GK-Gaben auskommen“¹ kann. Die Autoren der Leitlinie kommen zu dem Fazit, dass

„die Auswertung der vorliegenden klinischen Studien [...] keine gesicherten allgemeingültigen Aussagen zur Wertigkeit der Gabe von GK bei Patienten mit Granulozytopenie und Infektion zulässt“¹. Auch bei septischen Neugeborenen sei „die Evidenzlage für GK nicht eindeutig“¹. Ebenso wird die prophylaktische Transfusion „in elf randomisierten Studien kritischer gesehen“¹. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Studienlage zu vielen Fragestellungen nach wie vor nicht eindeutig ist. Die Indikationen zur Transfusion von GK behalten demnach wie in der Vorgängerversion einen Evidenzgrad von 2 B. Im Unterschied zur Vorversion wird jedoch nicht mehr gefordert, dass die Progredienz der Infektion trotz Ausschöpfung bestmöglicher sonstiger Therapiemaßnahmen mindestens 48 Stunden anhalten muss. Die Indikationsstellung zur GK-Gabe ist nicht mehr ultima ratio einer Infektionsbehandlung, sondern bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Infektionsgeschehens nach klinischer Situation und ärztlichem Ermessen möglich.

• Dosierung

Die Empfehlung zur Dosierung von GK für Erwachsene ist auf $6 \times 10^8/\text{kg KG}$ bzw. $> 4 \times 10^{10}$ erhöht worden. Die Transfusionshäufigkeit reicht von „täglich Gabe ... bis zu zweimaliger wöchentlicher Gabe“¹. Leider geben die Leitlinien keine eindeutigen Hinweise darauf, warum diese Dosissteigerung empfohlen wird. Die Halbwertszeit der Granulozyten im Blut wird nunmehr auf fünf bis neun Stunden beziffert.

• Art der Anwendung

GK sollen nach wie vor ABO- und RhD-kompatibel transfundiert werden. Neu ist die Empfehlung einer Erythrozytendepletion, „falls aus Versorgungsgründen eine ABO-major- oder RhD-inkompatible Transfusion unvermeidlich ist“¹. Eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe wird als „heute nicht mehr generell ... erforderlich angesehen“¹. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer TRALI ist demnach entsprechend der vorliegenden Studienlage als gering einzustufen.

¹ Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten – Gesamtnovelle 2020 (in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung)

Der Autor



Dr. med. Carlos Jiménez Klingberg
Leitung des Zentralbereichs Stammzelle,
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH
c.jimenez@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 4: Therapeutisches Plasma

Zusammenfassung

Das Kapitel 4 der Gesamtnovelle der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entspricht inhaltlich im Wesentlichen dem Kapitel der Vorversion. Augenfällig ist, dass das Literaturverzeichnis bei einer moderaten Zunahme des Umfangs von ca. 20 % jedoch etwa hälftig durch neuere Literatur ersetzt worden ist. Insbesondere der Abschnitt zur DIC konnte durch die neue Studienlage neu geschrieben werden. Die Empfehlungen zeichnen sich durch eine prägnantere Formulierung aus. Besonders hervorzuheben ist, dass der Anwendungsbereich von Therapeutischem Plasma ausgedehnt werden konnte. Mit Spannung kann die flächendeckende Einführung und dann auch die Anwendung von PR-Plasma und die damit voraussichtlich einhergehende Verschiebung des Einsatzes der verschiedenen Plasmadarreichungsformen erwartet werden.

Summary

Chapter 4 of the overall rewritten amendment of the cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives essentially corresponds to the same chapter of the previous version. Noticeably more than half of the bibliography was replaced with a moderate increase of the literature by about 20 %. Particularly the section on DIC was rewritten due to the presenting new study situation. The recommendations are characterized by a more concise wording. It is especially noteworthy that the scope of the therapeutic plasma usage was expanded. The widespread introduction and application of PR plasma and the associated postponement of the use of various forms of plasma administration is anticipated with excitement.

EINFÜHRUNG

Das Kapitel 4 der Gesamtnovelle der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten hat die Anwendung von Therapeutischem Plasma zum Inhalt. Noch in der Vorversion wird lediglich von Plasma (zur therapeutischen Anwendung) gesprochen. Hierin zeigt sich, dass verschiedene Änderungen in der Nomenklatur vorgenommen wurden. So wird das GFP nunmehr als Q-Plasma bezeichnet, und PR-Plasma als pathogenreduziertes Therapeutisches Plasma umfasst neben mit Methyleneblau / Licht behandeltem Plasma nun auch mit Amotosalen / UVA behandeltes Therapeutisches Plasma. Bei den zur Anwendung kommenden Methoden zur Bestimmung des Gerinnungsstatus wird auf viskoelastische Verfahren Bezug genommen. Neu ist auch die Aufnahme von hämodynamischen Aspekten vor der Therapie mit Therapeutischem Plasma und deren Monitoring unter der Therapie. Tendenziell fällt auch eine allgemeinere Darstellung der Empfehlungen im Vergleich zur Vorversion auf. Im Folgenden wird auf diese Empfehlungen, die zumeist mit hohen Evidenzgraden von 1 A, 1 C+ und 1 B ausgesprochen werden, besonders eingegangen. Bemerkenswert ist, dass noch in der Vorversion in der Liste der fehlenden Indikation befindliche klinische Situationen durch die neue und veränderte Studienlage mittlerweile Indikationen für die Transfusion von Plasma darstellen.

Die Darstellung orientiert sich an den für die klinisch hämotherapeutisch tätigen KollegInnen relevanten Aussagen unter Berücksichtigung der Änderungen zur Vorversion. Die Nummerierung folgt der Gliederung im Kapitel 4 der Querschnitts-Leitlinien.

1. HERSTELLUNG UND PRÄPARATE

Dieser Abschnitt hat im Wesentlichen keine Änderungen erfahren, die Unterscheidung von Therapeutischem Einzelspenderplasma mit den Sonderformen PR-Plasma und LHP (lyophilisiertes Plasma) ist geblieben. SD-Plasma (mit Solvens / Detergens zur Virusinaktivierung behandeltes Plasma) wird durch Pooling von hunderten von Einzelplasmen hergestellt.

2. QUALITÄTSKRITERIEN

Bei den Qualitätskriterien zeigen sich Unterschiede in den Aktivitäten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren. Therapeutisches Einzelspenderplasma aus Plasmapherese zeigt höhere Aktivitäten der Faktoren V, VIII, IX und XI als Plasma aus Vollblutspenden.

Erfreulich sind die neu aufgenommenen Ausführungen zum LHP, das vom DRK-Blutspendedienst West herge-

stellt und vertrieben wird. Vorteil des LHP ist, dass es bei Raum- oder Kühlschrankschranktemperatur gelagert werden kann. Nach Rekonstitution mit Aqua ad injectabilia steht es unmittelbar für die Transfusion zur Verfügung. Herstellungsbedingt führt die Lyophilisation zu einem Verlust an Faktor VII und von-Willebrand-Faktor von etwa 20 bis 25 %.

SD-Plasma zeigt in klinischen Studien grundsätzlich keine Unterschiede zum Einzelspenderplasma hinsichtlich der Verträglichkeit und der Beeinflussung von Gerinnungsfaktorenspiegeln. Allerdings führt der Herstellungsprozess von SD-Plasma zu niedrigeren Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren als Einzelspenderplasma.

3. LAGERUNG, HALTBARKEIT, TRANSPORT

Die Lagerungstemperatur von LHP liegt im Bereich von 2 bis 25 °C. Neu und wichtig ist der Hinweis, dass der Transport von tiefgefrorenem Q-Plasma und PR-Plasma von anderen Blutprodukten getrennt erfolgen muss. Ebenfalls bedeutsam ist die sorgfältige und umsichtige Behandlung der einzelnen Plasmen aufgrund der Bruchanfälligkeit der tiefgefrorenen Kunststoffbeutel. Aufgetautes Plasma ist nun sofort zu transfundieren. In der Vorversion wurde ein Zeitraum von sechs Stunden angegeben.

4. ANWENDUNG

4.1 Allgemeine Grundsätze

Hier erfolgt eine grundsätzliche Abgrenzung der Indikation von Plasma und Einzelfaktorenkonzentraten und der Hinweis, dass PPSB („Prothrombin“)-Konzentrate Therapeutisches Plasma zur Behandlung komplexer Koagulopathien nicht generell ersetzen können.

Mithin ist Therapeutisches Plasma indiziert bei Massivblutungen, bei auf Einzelfaktoren beruhenden Gerinnungsstörungen, für die keine Einzelfaktoren erhältlich oder akut verfügbar sind und auch bei einer Plasmaaustauschbehandlung bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP).

Gerinnungsfaktorkonzentrate sind hingegen indiziert bei angeborenen oder erworbenen Koagulopathien, zur Antagonisierung von DOACs (direkte orale Antikoagulanzen) und von Vitamin-K-Antagonisten.

Neu aufgenommen bei den Voraussetzungen für eine wirkungsvolle Therapie mit Therapeutischem Plasma ist das bereits angesprochene Monitoring mittels viskoelastischer Verfahren und die Beobachtung der hämodynamischen Auswirkungen der Volumengabe.

4.2 Art der Anwendung

Hier ergeben sich keine wesentlichen Änderungen, es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Transfusionsbesteck nach sechs Stunden zu wechseln ist. Wichtig ist der Hinweis, dass sich der generelle Einsatz von AB-Plasma aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und hinreichender Ausweichmöglichkeit auf kompatibles Therapeutisches Plasma verbietet.

4.3 Dosierung

Die Ausführungen zur Dosierung sind im Wesentlichen unverändert. Neu ist der Hinweis auf einen etwa 25 % niedrigeren Gehalt von FVIII und von-Willebrand-Faktor (vWF) bei Plasma der Blutgruppen 0 und A(2) als in Präparaten der Blutgruppen A(1), B oder AB. Weiterhin erfolgt ein Verweis auf die Fachinformationen bei der Anwendung von SD-Plasma aufgrund des niedrigeren Gehalts an Gerinnungsfaktoren.

4.4 Indikation

Während in der Vorversion noch keine klinischen und prospektiv-randomisiert durchgeführten Studien vorlagen, konnte für die Gesamtnovelle eine Vielzahl an Studien herangezogen werden.

4.4.1 Verlust- und Verdünnungskoagulopathie bei schwerem akuten Blutverlust

Aufgrund der veränderten Studienlage konnten die Empfehlungen kürzer und prägnanter gefasst werden. Dies ist für die klinisch tätigen KollegInnen sicherlich zu begrüßen. So wird nun ein festes Verhältnis von Therapeutischen Plasmen zu Erythrozytenkonzentraten bei PatientInnen mit schwerem Blutverlust im Verhältnis von mindestens 1:2 empfohlen (Evidenzgrad 1 C). Mit einem Evidenzgrad von 1 A wird die Empfehlung ausgesprochen, Therapeutisches Plasma nicht prophylaktisch bei PatientInnen mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen zu transfundieren.

Hervorzuheben und aus der eigenen klinischen Erfahrung des Autors zu begrüßen ist die Aufnahme des Hinweises, dass eine frühzeitige Indikationsstellung zur Gerinnungstherapie unter Berücksichtigung des Volumenstatus bzw. Volumenmonitorings bei Kreislauf-relevantem Blutverlust erfolgen soll.

4.4.2 Lebererkrankungen

Bei Lebererkrankungen sind sowohl Blutungsneigung als auch Thromboseneigung möglich, daher wird mittlerweile keine prophylaktische Plasma- oder Gerinnungsfaktorgabe vor diagnostischen Eingriffen empfohlen. Als Ausnahme gilt die Anlage einer Hirndrucksonde.

Die Empfehlungen sind im Vergleich zur Vorversion zusammengefasst und durch den Verzicht auf die Angabe von Zielquickwerten prägnanter formuliert. Nach der ersten Empfehlung kann Therapeutisches Plasma bei PatientInnen mit Hepatopathie und schweren Blutungen transfundiert werden. Ziel ist dabei die Blutstillung. Die prophylaktische Transfusion von Therapeutischem Plasma sollte bei PatientInnen ohne Blutungszeichen nicht vor Lebertransplantation erfolgen. Ebenfalls sollte sie nicht bei invasiven Eingriffen wie Leberpunktionen oder Punktion zentraler Venen sowie Thorako- oder Parazentesen durchgeführt werden.

4.4.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Der Abschnitt zur DIC wurde aufgrund der veränderten Studienlage neugefasst. Zu Zeiten der Vorversion existierten noch keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Plasma bei DIC. Die DIC zeichnet sich dadurch aus, dass als Folge einer unspezifischen Gerinnungsaktivierung neben einem hämorrhagischen Phänotyp auch ein thrombotischer Phänotyp bestehen kann.

Das Regime der Gerinnungstherapie umfasst initial Antikoagulanzen und bei auftretenden Blutungen oder einem hohen Blutungsrisiko einen Wechsel zu Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenkonzentraten und ggf. Therapeutischem Plasma.

Die Empfehlungen konnten mithin ebenfalls allgemeiner und prägnanter formuliert werden. Therapeutisches Plasma könnte bei PatientInnen mit DIC und Blutungszeichen transfundiert werden. Die ausschließliche Indikationsstellung aufgrund veränderter Gerinnungsparameter ist dabei nicht hinreichend, auch eine prophylaktische Gabe ist nicht indiziert. Eine Ausnahme stellen PatientInnen vor einer Operation mit Blutungsrisiko dar.

Besonders hervorgehoben wird, dass in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlung mehr für die Gabe bei hämorrhagischer Verlaufsform, einer Pankreatitis oder zum Volumenersatz ausgesprochen wird.

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

TTP und adultes HUS werden unter den mikroangiopathischen, hämolytischen Anämien zusammengefasst. Therapeutisch wird ein Plasmaaustausch eingeleitet, auch wenn zu diesem Zeitpunkt beide Entitäten noch nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können. Bei Rezidiven kann ein täglicher Plasmaaustausch unter der Gabe von Immunsuppressiva notwendig sein. Die TTP-Rezidivrate konnte durch zusätzliche Gabe des bivalenten Nanobodies Caplacizumab in einer Phase-III-Studie bei PatientInnen unter Plasmapherese als primäres Outcome einen schnelleren Anstieg der Thrombozytenzahl bewirken und als kumulatives sekundäres Outcome die TTP-bedingte Rezidivrate schwerwiegender Thromboseereignisse und Mortalität von 49 auf 12 % senken¹.

Bei akuter TTP wird mit einem Evidenzgrad von 1 A ein täglicher Plasmaaustausch mit 40 bis 60 ml Plasma/kg Körpergewicht empfohlen, bis die Thrombozytenzahl > 100.000/µl liegt. Bei der angeborenen TTP aufgrund eines schweren Mangels an ADAMTS13 kann Therapeutisches Plasma in einer Dosis von 5 bis 10 ml/kg Körpergewicht zur Verhütung von TTP-Rezidiven alle zwei bis drei Wochen transfundiert werden (Evidenzgrad 2 C+)¹.

4.4.5 Hereditärer Faktor V-Mangel und Faktor XI-Mangel

Therapeutisches Plasma ist zur Behandlung des angeborenen schweren Faktor-V-Mangels mit Restaktivitäten unter 5 % weiterhin die einzige Therapieoption, da kein Einzelfaktorpräparat verfügbar ist. Bei diesen PatientInnen soll perioperativ, im Rahmen invasiver Eingriffe oder im Falle schwerer Blutungen Therapeutisches Plasma in einer Dosis von 15 bis 20 ml/kg Körpergewicht transfundiert werden. Ziel ist dabei, hämostatische Plasmaspiegel von 15 bis 20 % aufrecht zu erhalten.

Zur Behandlung des schweren FXI-Mangels und des leichten FXI-Mangels mit schwerer Blutungsneigung existiert ein FXI-Konzentrat, das jedoch in Deutschland nicht zur Therapie zugelassen ist, da bei Anwendung ein thromboembolisches Risiko besteht. Internationale Leitlinien empfehlen jedoch die Gabe. In der Gesamtnovelle werden für PatientInnen mit FXI-Mangel zunächst lokale Maßnahmen zur Blutstillung sowie Desmopressin und Antifibrinolytika empfohlen. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen und FXI-Konzentrat noch nicht zur Verfügung stehen, wird erst dann die Gabe von Therapeutischem Plasma in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe empfohlen.

Bei PatientInnen mit schwerem FXI-Mangel mit schweren Blutungen besteht das Therapieziel darin, hämostatische Plasmaspiegel von 20 % aufrechtzuerhalten.

Bei FXI-Mangel soll insoweit nur dann eine Plasmagabe erfolgen, wenn keine Alternativen verfügbar sind.

4.4.6 Spezielle Indikationen bei pädiatrischen PatientInnen

Die Empfehlungen für die Transfusion von Therapeutischem Plasma bei pädiatrischen PatientInnen bei HUS, dem Hyperviskositätssyndrom bei Neugeborenen mit Polyzythämie, bei einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Einsatz einer Membranoxygenierung sind unverändert.

Eine Austauschtransfusion soll dabei bei Neugeborenen mit Erythrozytenkonzentraten und Therapeutischem Plasma durchgeführt werden (Evidenzgrad 1 C+). Bei Neugeborenen und Kleinkindern könnte Therapeutisches Plasma zusammen mit Erythrozytenkonzentraten als Primelösung für Operationen mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Einsatz einer Membranoxygenierung verwendet werden (Evidenzgrad 2 C).

Keine Indikation für Therapeutisches Plasma besteht zur Prophylaxe intrazerebraler Blutungen bei Frühgeborenen und zur Behandlung des HUS bei Kindern ohne Koagulopathie. Ebenso besteht keine Indikation zur Verwendung von Therapeutischem Plasma zur Hämodilution bei Neugeborenen mit Polyzythämie und Hyperviskositätssyndrom.

4.4.7 Weitere mögliche Indikationen für Therapeutisches Plasma

In diesem neu eingefügten Abschnitt wird insbesondere auf die Wirksamkeit einer Plasmaaustausch-Behandlung bei PatientInnen mit Guillain-Barré-Syndrom hingewiesen. Der Effekt war mit der alleinigen Gabe von Immunglobulinen vergleichbar.

4.4.8 Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, ist die Liste der fehlenden Indikation für Therapeutisches Plasma gekürzt worden. Therapeutisches Plasma findet mithin keine Anwendung bei Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie, als primärer Volumenersatz, zur parenteralen Ernährung, zur Substitution von Immunglobulinen, zur Behandlung von Mangelzuständen von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, die mit (Einzelfaktor-) Konzentraten wirksamer behandelt werden können und zur Behandlung von Hämostasestörungen, die mit Therapeutischem Plasma nicht wirksam behandelt werden können¹.

5. KONTRAINDIKATIONEN UND ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

Therapeutisches Plasma ist bei nachgewiesenem IgA-Mangel und bekannter Plasmaunverträglichkeit kontraindiziert.

6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Zu den unerwünschten Wirkungen zählen die Zitratintoxikation, die transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO), nur noch selten das TRALI und sehr unwahrscheinlich die Entstehung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren nach Plasmagabe¹.

7. DOKUMENTATION

Auf die Dokumentationspflicht gem. § 14 TFG wird hingewiesen.

Der Autor



Dr. med. Christian Faber
Ärztlicher Direktor des Zentrums für
Transfusionsmedizin Münster,
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH, c.faber@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 6 & 7: Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung / Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate

Zusammenfassung

Durch die Überarbeitung der Querschnitts-Leitlinien liegt jetzt mit den Kapiteln 6 und 7 wieder ein gut nutzbares, deutschsprachiges Compendium zur Therapie mit Faktorenkonzentraten vor. Die neuen therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit Hämophilie A und von-Willebrand-Syndrom sind genauso berücksichtigt wie der veränderte gerinnungsmedizinische Blick auf Patienten mit Lebersynthesestörungen. Begrüßenswert sind auch die zurückhaltenden Empfehlungen zur Gabe von Fibrinogen und Antithrombin auf der Basis einer schwachen Studienlage. Insgesamt liegt eine ausgewogene und lesenswerte Handlungsempfehlung vor.

Summary

With the 2020 revision of the cross-sectional guidelines, the new chapters 6 and 7 are now providing a valuable compendium for the use of factor concentrates in German language. New therapeutic options for patients with haemophilia A or von-Willebrand syndrome were included, as was the current understanding of the haemostatic system in patients with an insufficient liver function. The authors are also consequential in giving rather weak recommendations on the use of fibrinogen or antithrombin because of the lack of clinical studies. Overall, they provide well-balanced guidance, which is worth reading.

EINLEITUNG

Die Gerinnungsmedizin hat seit der letzten Auflage der Querschnitts-Leitlinien im Jahr 2009 eine rasante Entwicklung genommen. Für viele Indikationsgebiete sind weitere Präparate auf den Markt gekommen, zahlreiche neue Studien wurden veröffentlicht. Diese Dynamik schlägt sich auch in der Gesamtnovelle der Querschnitts-Leitlinien nieder, die in den Gerinnungs-Kapiteln 6 (Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung) und 7 (Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate) grundlegend überarbeitet wurden. Wie in den anderen Kapiteln, wurde dabei bewusst auf das bei der Erstellung von evidenzbasierten S2-Leitlinien übliche Vorgehen verzichtet. Empfehlungen wurden auf der Grundlage eines Konsens- und Anhörungsverfahrens erstellt, auf eine systematische Literaturrecherche und -bewertung wurde verzichtet. Vielleicht ist dies nirgends so schmerzhaft wie in der Gerinnungsmedizin, denn in der Behandlung von Patienten mit Gerinnungsstörungen treffen in besonderem Maße drei Faktoren zusammen, die eine evidenzbasierte Orientierung auch für Deutschland wünschenswert machen: (1) ein oft geringes Wissen um die zugrun-

deliegenden Störungen des Gerinnungssystems und die Interpretation von Laborwerten im Zusammenhang mit dem klinischen Bild; (2) die häufig unabsehbare Dynamik von Gerinnungsstörungen und die Tragweite des Faktors „Zeit“ und (3) die zum Teil erheblichen Kosten der eingesetzten Präparate. Trotz dieses systematischen Mankos ist eine praxisnahe Orientierungsgrundlage für jeden entstanden, der sich mit der Anwendung von Gerinnungspräparaten konfrontiert sieht. Im Folgenden werde ich einige neue Aspekte herausgreifen, die auch in der regulären Krankenversorgung außerhalb von Spezialambulanzen von Relevanz sind.

LABORBESTIMMUNGEN

Die Querschnitts-Leitlinien sind kein Laborkompendium. Dass sie auch in der neuen Auflage häufiger auf Aspekte der Analytik im Zusammenhang mit der Diagnostik oder Therapieüberwachung zurückgreifen, ist sinnvoll, denn die klinische Beobachtung des Patienten, die Interpretation seiner Laborwerte und die Therapie gehen in der Regel Hand in Hand. Leider wird der Labordiagnostik nur im Abschnitt „Fibrinogen“ ein eigener Paragraph gewid-

met, sonst finden sich die Ausführungen an verschiedenen Stellen im Text, was das Auffinden erschwert. Gerade in Anbetracht der Komplexität wäre eine strengere Systematik wünschenswert gewesen.

Labordiagnostik nicht vergessen

Der Laboranalytik kommt eine Schlüsselfunktion in der Therapiesteuerung, aber auch in der Differenzialdiagnostik von Blutungen zu. Nicht überall und sofort steht die ganze Bandbreite der Gerinnungsanalytik zur Verfügung, und doch sollte es in Deutschland kurzfristig von jeder Behandlungseinheit aus realisierbar sein, auf ein spezialisiertes Gerinnungslabor zuzugreifen. Wenn es also in der Leitlinie heißt: „Wenn eine F XIII-Testung nicht zeitnah[e] möglich ist, sollte [...] das Risiko der fortbestehenden Blutung gegen das der F XIII-Blindgabe abgewogen werden,“¹ oder „Vor Verabreichung von PPSB sind Gerinnungsanalysen durchzuführen, sofern die klinische Situation dies erlaubt“¹, dann fehlt hier und an anderer Stelle der Hinweis, dass eine Gerinnungsprobe vor Initiierung der Therapie entnommen werden sollte. Es steht außer Frage, dass bei kritisch blutenden Patienten nicht auf Laborwerte gewartet werden soll, bevor eine organ- oder vielleicht sogar lebensrettende Therapie begonnen wird. In jedem Fall sollte aber Blut für die Diagnostik vorab entnommen werden, um durch unverfälschte Analytik eine richtige Diagnose zu ermöglichen. Am Beispiel von PPSB ist sicher gut nachvollziehbar, dass Laborwerte aus Blut, das vor Therapiebeginn entnommen wurde, erforderlich sind: Neben einer möglichen diagnostischen Hilfestellung bieten die ermittelten Werte auch die Grundlage für die mögliche weitere Dosierung.

Viskoelastische Methoden intern validieren

Die häufig patientennah („point of care“ – POC) eingesetzten viskoelastischen Methoden (VEM) haben breiten Eingang in die neuen Leitlinien gefunden. So werden sie zur Abschätzung der Konzentration an funktionellem Fibrinogen nun explizit aufgeführt. Dies bildet die klinische Wirklichkeit ab. Während aber für die „klassische“ Bestimmung des Fibrinogens im Labor mit der Methode nach Clauss ein kritischer Wert von 1,0 oder 1,5 g Fibrinogen/l vorgeschlagen wird, fehlen orientierende Angaben bei den viskoelastischen Verfahren. Vermutlich ist dies der Tatsache geschuldet, dass die analytische Richtigkeit der VEM umstritten ist [Hunt H et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD010438], ebenso wie das wirkliche Maß an Übereinstimmung zwischen verschiedenen VEMs und der Clauss-Methode. Wer also VEM einsetzt, sollte seine Verfahren intern mit der Fibrinogenmessung nach Clauss abstimmen, um seine eigenen, einrichtungsinternen Entscheidungswerte festzulegen zu können.

Von-Willebrand-Diagnostik: neue Messverfahren, neue Grenzwerte.

Das von-Willebrand-Syndrom erfährt eine deutliche Aufwertung in den Leitlinien. Auch für den Nichtspezialisten ist wichtig zu wissen, dass in der Laboranalytik ein Unterschied zwischen der Bestimmung des von-Willebrand-Faktors als Antigen und der Bestimmung als Aktivität besteht, und dass beide Bestimmungen für die Differenzialdiagnostik der Typen des von-Willebrand-Syndroms wichtig sein können. Die Aktivitätsbestimmung soll allerdings, anders als in der Leitlinie angegeben, in der Regel nicht mehr als „Ristocetin-Cofaktor“ erfolgen, sondern über modifizierte, bessere Messverfahren. Dies ist auch geübte Praxis in den meisten Laboren in Deutschland. Auch die von den Autoren angegebenen Grenzwerte entsprechen nicht mehr dem internationalen Konsens. Der interessierte Leser sei an die aktuellen Konsensempfehlungen von vier großen internationalen Fachgesellschaften verwiesen [James PD et al, *ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv* 2021;5:280-300].

SCHWERE LEBERERKRANKUNGEN

Die Thromboplastinzeit nach Quick ist nicht entscheidend

Die Erkenntnisse zu den komplexen Veränderungen des Hämostase- und Fibrinolyse-Systems bei schweren, chronischen Lebererkrankungen haben ihren Niederschlag in der aktualisierten Auflage gefunden. Anders als in den alten Leitlinien wird jetzt empfohlen, dass „eine Transfusion von Blutprodukten, vor allem Gerinnungsfaktorkonzentraten und Plasma [...] bei rebalancierter Hämostase der Leberinsuffizienz leitliniengerecht nicht prophylaktisch vor Interventionen, sondern nur bei hohem Blutungsrisiko oder manifester Blutung erfolgen [soll].“¹ Mit Blick auf die Thromboplastinzeit nach Quick erscheint der chronisch leberinsuffiziente Patient häufig blutungsgefährdet, weil dieser Messwert „niedrig“ ist. Dabei sind die pro- und antikoagulatorischen Systeme bei diesen Patienten meist in einem neuen Gleichgewicht, d. h. die Blutungsgefährdung des Patienten korreliert nicht mit seinem Quick-Wert [Lisman T & Porte RJ, *Blood* 2010;116:878-85]. Manchen Autoren gelten Werte bis zu einer INR von 3 als blutungssicher [Northu PG & Caldwell, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1064-1074]. Leider gibt es kein adäquates Verfahren, mit dem die Blutungs- oder Thrombosegefahr für den individuellen leberinsuffizienten Patienten mit rebalancierter Hämostase im klinischen Alltag erfasst werden kann. Die prophylaktische Gabe von Gerinnungsfaktoren ist für den größten Teil der leberinsuffizienten Patienten

ten jedenfalls nicht erforderlich. Eine adäquate Substitution soll erst im Falle einer tatsächlichen Blutung erfolgen.

EINZELNE GERINNUNGSFAKTORPRÄPARATE

Fibrinogensubstitution bei erworbenem Mangel bleibt eine „Kann“-Empfehlung

Im klinischen Alltag wird Fibrinogen am ehesten zur Behandlung des erworbenen Mangels beim blutenden Patienten verwendet. Es stellt das Endsubstrat der Gerinnungsreaktion dar und wird durch Thrombin zu Fibrin gespalten, mit dem die Gerinnselbildung einsetzt. Während andere Leitlinien für die Versorgung von Traumapatienten eine starke Empfehlung für Fibrinogenkonzentrate ab einem kritischen Wert von 1,5 g/l aussprechen [Spahn DR et al, *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth ed.*; *Crit Care* 2019;23:98], halten die neuen Querschnitts-Leitlinien an einem flexibleren Zielwert von 1,0–1,5 g/l fest. Vor allem geben sie aber lediglich eine sogenannte „Kann“-Empfehlung für die Gabe von Fibrinogen ab, d. h. auch ein anderes Vorgehen kann angezeigt sein. Diese Empfehlung ist schlüssig: In der Tat fehlen nach wie vor randomisierte, kontrollierte Studien zum Einsatz von Fibrinogen. Es ist unklar, ob die Substitution von Fibrinogen zu einer geringeren Mortalität führt, und es gibt nach wie vor keine schlüssigen Daten zum Risiko thromboembolischer Ereignisse.

Keine Erwähnung in den Querschnitts-Leitlinien findet der in der Geburtshilfe für die Behandlung der postpartalen Blutung neuerdings oft genannte Interventionsgrenzwert von 2,0 g/l Fibrinogen nach Clauss [Munoz M et al, *Blood Transfus* 2019;17:112-136.] Die Empfehlung der NATA basiert im Kern auf einer retrospektiven Kohortenstudie [Gillissen A et al, *Blood Adv* 2018; 2: 2433-42], die selbst nicht untersucht hat, ob das Anheben der Fibrinogenkonzentration über 2,0 g/l einen positiven Effekt hat. Insoweit gilt auch hier, dass unklar bleibt, ob die Substitution von Fibrinogen zu einer geringeren Mortalität führt.

Prothrombinkomplex-Konzentrate bei blutenden Patienten

Prothrombinkomplex-Konzentrate enthalten die Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), V (Prokonvertin), X (Stuart-Prower-Faktor) und IX (antihämophiles Globulin B) und werden daher im klinischen Sprachgebrauch als „PPSB“ bezeichnet. Alle vier Faktoren werden Vitamin K-abhängig gebildet, daher ist PPSB ein Akutmedikament zur sofortigen Aufhebung der Wirkung von Vitamin K-Anta-

gonisten. Es findet aber auch beim akut blutenden Patienten Anwendung, etwa um eine Verlustkoagulopathie abzufangen. Andere Leitlinien sehen es bei dieser Indikation als Teil einer Eskalationsstrategie: erst Fibrinogen, dann PPSB, schließlich FXIII substituieren [Spahn DR et al, *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth ed.*; *Crit Care* 2019;23:98]. Die Evidenz für diese Eskalationsstrategie ist niedrig, in die Querschnitts-Leitlinien hat sie keinen Eingang gefunden.

Heparin-freie Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB)

Häufig enthalten die Prothrombinkomplex-Konzentrate Heparin, aber anders als in der Querschnitts-Leitlinie ausgeführt, sind auch Heparin-freie Alternativen zugelassen. Es ist allerdings unklar, ob Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ 2 tatsächlich bevorzugt mit einem solchen Heparin-freien Präparat versorgt werden sollten [von Heymann C et al, *Vasc Care* 2005;8:24-53]. Eine akute HIT Typ 2 in den letzten vier Wochen gilt vielen Experten als relative Kontraindikation für die Gabe eines Heparin-haltigen PPSB-Präparates. Für Patienten mit einer HIT Typ 2, die länger als 4 Wochen zurückliegt, sollte die einseitige Verwendung von Heparin-haltigem PPSB unproblematisch sein. Die Verwendung einer Heparin-freien Präparation ist bei unmittelbarer Verfügbarkeit sicher nicht falsch.

PPSB bei Blutungen unter direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)

Für viele Ärzte ist es wichtig, dass die neuen Leitlinien ausdrücklich darauf eingehen, dass PPSB auch beim blutenden Patienten eingesetzt werden könnte, der mit DOAK mit einer Wirkung gegen F Xa behandelt wird. Im Blutungsnotfall ist die rasche und sichere Aufhebung der Antikoagulation entscheidend. Zwar ist hierfür in Deutschland ein Antidot zugelassen, aber die komplexe Pharmakinetik der Substanz und die Tatsache, dass es oft nicht verfügbar ist, schränken seine Verwendung stark ein [Koscielny J et al, *Hamostaseologie* 2020; 40(02): 201-213]. Die Gabe von PPSB führt nach der aktuellen Studienlage zu einer guten Blutungskontrolle [Schulman S et al, *Thromb Haemost* 2018; 118(5): 842–51]. Die Gabe von PPSB ist bei blutenden Patienten unter DOAK genauso wirksam und sicher wie die Gabe von PPSB bei blutenden Patienten unter Vitamin K-Antagonisten [Arachchilage DRJ et al, *Br J Haematol* 2019;184:808-816].

PPSB bei Patienten mit disseminierter Intravasaler Gerinnung (DIC)

Auch für Patienten mit DIC hat die Studienlage in den aktualisierten Leitlinien Niederschlag gefunden: „Bei der DIC als komplexer Hämostasestörung sollten PPSB-Präparate nicht ohne Kontrolle des Antithrombin-Spiegels verabreicht werden.“¹ Die Infusion von PPSB kann nämlich leicht zu einer überschießenden Prokoagulation und thromboembolischen Komplikationen führen. Die parallele Substitution von Antithrombin zur Kontrolle der überschießenden Thrombinbildung und Vermeidung etwaiger thromboembolischer Komplikationen nach PPSB-Gabe wird dabei kontrovers diskutiert. Sicher ist, dass die Gabe von Antithrombin beim blutenden Patienten nicht indiziert ist [Kozek-Langenecker SA et al, *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-395].

Antithrombin: enge Indikationsstellung

Antithrombin ist der wichtigste Inhibitor von Thrombin und F Xa. Heparin als biologischer Katalysator beschleunigt die Interaktion zwischen Antithrombin und seinen Partnern und vermittelt so seine Wirkung. In der Vergangenheit wurde Antithrombin aufgrund seiner inhibitorischen (und auch anti-inflammatorischen) Wirkung eine Bedeutung bei der Therapie von Patienten mit Sepsis oder DIC zugewiesen. In den neuen Leitlinien wurden die Ausführungen zu Antithrombin bei Sepsis auf die einzig mögliche aktuelle Aussage reduziert: „Zum Einsatz von Antithrombin bei septischen Krankheitsbildern liegen keine validen Studiendaten vor. Demzufolge können keine Empfehlungen ausgesprochen werden.“¹ Für Patienten mit DIC haben sich die Autoren der Leitlinien nicht zu gleicher Klarheit in der Empfehlung durchringen können. Zwar ist die alte Empfehlung zur Gabe von Antithrombin bei DIC in der Neuauflage der Leitlinien gestrichen worden, aber die Vermutungen über eine potenzielle Wirkung unter bestimmten Voraussetzungen wurden übernommen, obwohl doch auch neuere Arbeiten keinen Benefit für Antithrombin bei verschiedensten Formen der DIC zeigen [Wiedermann CJ, *J Thromb Haemost* 2018;16:455-457 / Taniguchi K et al, *BMC Cancer* 2020;20:867 / Ohbe H et al, *Semin Thromb Hemost* 2019;45:760-766].

Vorsicht, neue Therapieoptionen bei von-Willebrand-Erkrankung

Neben den bekannten Präparaten, die neben von-Willebrand-Faktor immer auch F VIII enthalten, sind mittlerweile Präparate fast ohne F VIII und rekombinante von-Willebrand-Faktor-Präparate ganz ohne Faktor VIII auf dem Markt. Für die differenzierte Handhabung dieser Präparate finden sich in den aktuellen Leitlinien gut strukturierte Empfehlungen. Es ist wichtig daran zu erinnern, dass je

nach zugrundeliegender von-Willebrand-Erkrankung vor Eingriffen mit Blutungsgefahr auch ein F VIII-freies von-Willebrand-Faktor-Konzentrat verwendet werden kann, wenn eine entsprechende Vorlaufzeit gegeben ist. Endogener F VIII wird dabei durch den infundierten von-Willebrand-Faktor stabilisiert, die Halbwertszeit im Kreislauf nimmt zu und die messbare F VIII-Aktivität steigt. Eine adäquate perioperative Hämostase ist in der Regel sichergestellt, wenn die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII mindestens 0,4 I.E./ml beträgt, also mindestens 40 % der normalen Aktivität. Je nach Ausgangswert des Patienten erhöht z. B. eine einzelne Infusion des rekombinanten von-Willebrand-Faktors bei den meisten Patienten die FVIII-Aktivität innerhalb von sechs Stunden auf über 40 %; diese Aktivität wird über einen Zeitraum von 72 Stunden nach der Infusion aufrechterhalten.

Erworbene von-Willebrand-Erkrankung

Die neuen Leitlinien widmen der erworbenen von-Willebrand-Erkrankung jetzt einen eigenen Abschnitt. Diese wichtige Differenzialdiagnose des blutenden Patienten sollte außer bei systemischen Erkrankungen, wie dem multiplen Myelom, vor allem bei stationären Patienten mit extrakorporalen Kreislaufsystemen berücksichtigt werden. Für die akute Behandlungsphase und bei akuten Blutungen sowie vor invasiven Eingriffen empfehlen die Querschnitts-Leitlinien F VIII- und von-Willebrand-Faktor-Aktivitäten von mindestens 50 % der Norm. Hier muss angemerkt werden, dass Patienten an extrakorporalen Systemen in der Akutphase-Reaktion oft sehr stark erhöhte Werte für von-Willebrand-Antigen und -Aktivität aufweisen (> 100 %), pathologisch ist nur das Verhältnis der beiden Messwerte zueinander, die „von-Willebrand-Aktivität/von-Willebrand-Antigen Ratio“ (< 0,7). Der Therapieerfolg bei Substitution mit von-Willebrand-Faktor kann bei diesen Patienten in der Regel nur klinisch über die Blutungskontrolle, nicht aber auf der Grundlage von Laborwerten beurteilt werden.

Hämophilie: Erweiterung der Empfehlungen zur Prophylaxe, erworbene Hämophilie A

Im Abschnitt Hämophilie wurden die Empfehlungen mit denen anderer westlicher Industriestaaten harmonisiert [Nordic Hemophilia Council: *Nordic Hemophilia Guidelines*. http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/Nordic_Hemophilia_Guidelines_May_2020.pdf]. Für Kinder mit schwerer Hämophilie ist die prophylaktische Behandlung nun eine allgemeine Regel, wobei der Beginn der Blutungsprophylaxe möglichst vor der ersten Gelenkblutung erfolgen soll. Ebenso wird jetzt für Erwachsene mit schwerer Hämophilie die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen und nicht mehr nur als

„individuelle Option“ erwähnt. Der erworbenen Hämophilie A durch Autoantikörper gegen F VIII ist jetzt ein eigener Absatz gewidmet. Das ist ein wichtiger Schritt, denn dieses Krankheitsbild ist nach wie vor wenig bekannt und sollte bei jedem Patienten vermutet werden, der akut blutet und eine verlängerte aPTT ohne erkennbaren anderen Grund aufweist [Tiede A et al, *Haematologica* 2020;105], bis zum Beweis des Gegenteils. Der Faktor Zeit spielt im Hinblick auf die Prognose der Patienten eine große Rolle. Jeder Arzt in Kontakt mit solchen Patienten sollte unmittelbar Kontakt mit einem Hämophiliezentrum aufnehmen.

Hämophilie: neue Behandlungsformen mit Fallstricken im klinischen Alltag

Durch die Zulassung von Emicizumab, einem bispezifischen monoklonalen Antikörper, steht Patienten mit Hämophilie A eine völlig neuartige Behandlungsform zur Verfügung. Statt der intravenösen Injektion von Gerinnungsfaktor wird hier ein Antikörper subkutan verabreicht, der die Funktion von F VIIIa durch Bindung an F IXa und FX ersetzt. Emicizumab wird ausschließlich für die Blutungsprophylaxe eingesetzt, er ist nicht zur Behandlung von Blutungen oder zur Vorbereitung von Operationen geeignet. Die Therapie gehört in die Hand des erfahrenen Arztes, dennoch gibt es eine wichtige Botschaft mitzunehmen, die in den Querschnitts-Leitlinien nicht adressiert wird: Schon geringe Mengen von Emicizumab füh-

ren in gängigen Laboruntersuchungen zu normalisierten Werten bei der aPTT (sie ist bei Hämophilie A sonst deutlich verlängert) und den klassischen Einphasen-Tests zur Bestimmung der F VIII-Aktivität (sie ist bei Hämophilie A sonst deutlich erniedrigt) [Müller J et al, *Thromb Haemost* 2019;119:1384-1393]. Diese Überempfindlichkeit der gängigen Labormethoden gegenüber Emicizumab kann eine Hämophilie A vollständig überdecken. Der Patient kann trotzdem aktuell eine völlig unzureichende F VIII-Aktivität für z. B. eine anstehende Operation aufweisen! Daher sollte der Patient gezielt nach einem Notfallausweis befragt oder abgesucht werden.

SCHLUSSWORT

Mit der Gesamtnovelle 2020 der Querschnitts-Leitlinien liegt endlich wieder ein brauchbares Kompendium zur Therapie mit Faktorenkonzentraten vor. Den Autoren ist eine ausgewogene Handlungsempfehlung gelungen. Es wäre wünschenswert, dass der Ständige Arbeitskreis künftig Gelegenheit erhält, die Querschnitts-Leitlinie in kürzeren Intervallen auf Aktualität durchzugehen. So könnten die einzigen umfassenden deutschsprachigen Handlungsempfehlungen in Zukunft fester im Alltag von Praxen und Krankenhäusern verwurzelt werden.

¹ Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten – Gesamtnovelle 2020 (in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung)

Der Autor



Prof. Dr. med. Ulrich J. Sachs
Leiter der Sektion Hämostaseologie
Universitätsklinikum Gießen
ulrich.sachs@med.uni-giessen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 10: Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung

Im Kapitel „Unerwünschte Wirkungen“ wurde die Einzeldarstellung der unerwünschten Wirkungen neu strukturiert und stark erweitert. Definitionen der unerwünschten Wirkungen und evidenzbasierte Empfehlungen sind nun viel klarer herausgestellt. Die Gesamtzahl der Empfehlungen wurde mehr als verdreifacht. In dem Unterabschnitt zur Bestrahlung wurde die generelle Bestrahlungsindikation bei Non-Hodgkin-Lymphomen etwas eingeschränkt, dafür Therapie mit Antithymozytenglobulin oder Alemtuzumab als neue Indikationen aufgenommen. Nach wie vor wird (abgesehen von Granulozytenpräparaten) keine Indikation für die Gabe CMV-getesteter Präparate gesehen, weder serologisch noch mittels PCR. Es wird davon ausgegangen, dass dies bei der heute obligatorischen Leukozytendepletion keinen zusätzlichen Vorteil bietet.

Summary

In chapter „adverse reactions“ the detailed description of the different adverse reactions was restructured and extended. The definitions and the evidence-based recommendations are pointed out much more clearly than before. The total number of recommendations was more than triplicated. In the subchapter on irradiation, the general indication for non-hodgkin-lymphomas was limited to specific situations, and therapy with antithymocyte globulin or alemtuzumab was included as new indication. Besides granulocyte transfusion, no indication for the transfusion of CMV-tested units was seen (neither seronegative nor PCR-tested). It was assumed that considering the universal leukodepletion such units do not pose an additional advantage.

ALLGEMEINES

Im Rahmen der Novelle der Querschnitts-Leitlinien¹ wurde das Kapitel 10 „Unerwünschte Wirkungen“ stark überarbeitet. Gegenüber dem entsprechenden Kapitel (Kapitel 11) der Leitlinien-Version aus dem Jahr 2014² ergeben sich bereits äußerlich erhebliche Veränderungen:

- Der Umfang wurde von 15 auf 39 Seiten mehr als verdoppelt. Dies relativiert sich etwas, da eine Seite der Querschnitts-Leitlinie von 2014 nahezu doppelt so viele Zeichen umfassen kann wie eine Seite der aktuellen Leitlinie. Aber auch die Anzahl der Zeichen stieg um etwa 50 % an, was einer erheblichen Umfangsvermehrung entspricht.
- Es wurden in erheblichem Umfang neue Referenzen aufgenommen: 27 Referenzen stammen aus 2015 oder neuer, die Gesamtzahl stieg von 53 auf 78 an. Angesichts der Komplexität des Gebietes handelt es sich bei den Referenzen größtenteils um Reviews und Konsensus-Statements.
- Die Unterkapitel „Akut auftretende Transfusionsreaktionen“ und „Verzögert auftretende Nebenwirkungen“ sind nun wesentlich klarer strukturiert. Die evidenzbasierten Empfehlungen werden auch in diesem Bereichen unter Angabe des Evidenzgrades ausge-

sprochen, Definitionen der unerwünschten Reaktionen klar abgegrenzt. Gerade das Unterkapitel „Akut auftretende Transfusionsreaktionen“ wurde umfangmäßig mehr als verdoppelt (s. **Tabelle 1**). Die Überarbeitung stützt sich dabei ganz wesentlich auf eine aktuelle Übersichtsarbeit der BEST-Kollaborative³: Diese wird in den stark überarbeiteten Abschnitten 1.1 bis 1.3 insgesamt 57 mal zitiert (bei 117 Zitaten), davon 24 mal als alleinige Quelle einer evidenzbasierten Empfehlung. Weitere häufig zitierte Quellen sind der Hämovigilanzbericht 2016 / 17 des PEI⁴, der als Hauptquelle für die Häufigkeit der unterschiedlichen Nebenwirkungen diente, und die aktuelle Hämotherapie-Richtlinie⁵.

- Die Anzahl evidenzbasierter Empfehlung wurde insgesamt mehr als verdreifacht: Zusätzlich zu den (zahlenmäßig nahezu unveränderten) Empfehlungen im Unterkapitel 4 kommen nun 42 Empfehlungen im Kapitel 2 und je 3 in Kapitel 1 und 3. In Einzelfällen sind die Empfehlungen nicht völlig konkordant zum Text – es ist zu vermuten, dass die Empfehlungen kritischer diskutiert wurden als aus der Vorversion übernommene Textfragmente (Beispiele: Tabelle 1.1 sieht eine bakterielle Untersuchung bei jeder Reaktion Grad III vor, die 1 C+-Empfehlung dazu fehlt; unter der generellen Bestrahlungsindikation „alle Non-Hodgkin-Lymphome“ finden sich nur Empfehlungen in zwei spezifischen Situationen aufgeführt).

Abschnitt	Version 2014			Version 2020		
	Seiten	Zeichen	Empfehlungen	Seiten	Zeichen	Empfehlungen
1 Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akuten Reaktionen	2	4.897	–	4	6.193 (+26 %)	3
2 Akut auftretende Transfusionsreaktionen	4	15.206	–	17	35.691 (+135 %)	42
3 Verzögert auftretende Nebenwirkungen	2,5	9.481	–	5	12.400 (+31 %)	3
4 Indikation zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikation zur Transfusion CVM- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte	3,5	16.394	19	7,5	19.647 (+20 %)	20
5 Dokumentation und Meldung	1	2.703	–	Verweis auf Richtlinie (2 Zeilen)	148 (-95 %)	–
6 Nebenwirkungen der autologen Hämotherapie	1	2.977	–	Entfallen		

Tabelle 1: Umfangsvergleich der Querschnitts-Leitlinien 2014 [2] und 2020 [1]

- Trotz dieser starken formalen Überarbeitungen sind die Kapitel inhaltlich weitgehend deckungsgleich: Neu dazu gekommen sind lediglich Abschnitte für hyperhämolytische Reaktionen, hypotensive Transfusionsreaktionen und die transfusionsinduzierte Immunmodulation. Der Abschnitt „Nebenwirkungen der autologen Therapie“ der Leitlinie von 2014 entfiel vollständig und der Abschnitt „Dokumentation“ wurde durch einen Verweis auf die Richtlinie⁵ ersetzt.

Im Vergleich zur starken formalen Überarbeitung sind die inhaltlichen Unterschiede vergleichsweise moderat. Sie werden im Folgenden herausgearbeitet.

KLINISCHE EINORDNUNG UND UNMITTELBARE MASSNAHMEN BEI AKUTEN REAKTIONEN.

Der Text dieses Abschnitts ist samt Tabelle 1.1 nahezu unverändert geblieben. Nach wie vor werden drei Schwe-

regrade unterschieden und ab Schweregrad II (alles was über Urtikaria und Pruritus hinausgeht) der Ausschluss einer Hämolyse und einer bakteriellen Kontamination in den Vordergrund gestellt¹. Ab Grad III (erreicht bei zusätzlichen Symptomen, dunkler Urin, unerklärte Blutung, Brust / Lenden / Rückenschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle oder Atemnot) wird im Fall einer pulmonalen Symptomatik eine Diagnostik im Hinblick auf TRALI empfohlen¹.

Die bisherige Tabelle 1.2 (Klinische Differenzialdiagnostik bei akuter Transfusionsreaktion mit führender Lungensymptomatik) ist inhaltlich vollständig neu. Sie zeigt nun den Vergleich von TACO (Transfusionsinduzierte Volumenüberladung), TRALI (Transfusionsinduzierte Lungeninsuffizienz) und TAD (Transfusions-assoziierte Dyspnoe) aus dem 2018er Statement der ISBT Working Party on Haemovigilance und des Internationalen Haemovigilanz Networks. Die zur Tabelle angegebenen Referenzen sind möglicherweise durcheinandergekommen, aktuell findet man diesen Vergleich unter <https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/taco->

[2018-definition.pdf?sfvrsn=e1bcfce4_0](#) (Stand: 03.02.21). TACO, TRALI und TAD werden in der Tabelle in Bezug auf 20 Kriterien verglichen. Als hinweisend für TACO gelten u. a. Orthopnoe, Pleuraerguss, Ansprechen auf Diuretika, Anstieg des BNP-Spiegels, Hypertension und erhöhte Blutdruckamplitude¹.

Im Rahmen der Neustrukturierung wurden drei 1 C+-Empfehlungen herausgestellt: (i) Ausschluss einer akuten Hämolyse bei einer Grad III-Reaktion, (ii) Blutkulturen von Präparat und Empfänger bei Temperaturanstieg > 2 °C oder Hinweisen auf Sepsis und (iii) die Notwendigkeit des Ausschluss TRALI bei führender Lungensymptomatik¹. Die Empfehlung zur Blutkultur erscheint gegenüber 2014² etwas entschärft (seinerzeit war bei einem Temperaturanstieg > 1 °C eine Blutkultur empfohlen worden). Der in Tabelle 1.1 vorgesehene Ausschluss einer bakteriologischen Kontamination für alle Grad III-Reaktionen wurde leider nicht als 1 C+- oder wenigstens 2 C-Empfehlung übernommen, so dass hier eine gewisse Inkonsistenz entstand.

AKUTE NEBENWIRKUNGEN

Akute hämolytische Transfusionsreaktion

Dieser Abschnitt wurde weitgehend neu geschrieben und enthält nun aktualisierte Daten zur Epidemiologie und die ISBT-Kriterien¹. Hier zeigt sich ein Nachteil der Zitierung von Internetstellen: Das als Referenz 4 angegebene Dokument ist unter der angegebenen Adresse nicht mehr zu finden. Ein Dokument gleichen Namens existiert aktuell unter https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/taco-2018-definition.pdf?sfvrsn=e1bcfce4_0, enthält jedoch nichts zu den ISBT-Kriterien der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion. Die am besten passende Stelle ist: https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Proposed_definitions_2011_surveillance_non_infectious_adverse_reactions_haemovigilance_incl_TRALI_correction_2013_TACO_correction_2018.pdf.

Die Transfusion hämolytischer Präparate als mögliche Ursache (der 2014 ein eigener Abschnitt gewidmet war²) ist nun in diesen Abschnitt integriert¹: Es wird explizit auf die Möglichkeit der mechanischen Schädigung und oligosymptomatische Reaktionen in Narkose hingewiesen.

Es wurden sechs 1 C+-Empfehlungen zur Diagnostik formuliert (i) Kontrolle der Identität von Patient und Blutkomponente sowie deren ABO-Kompatibilität (ii) ABO-Identitätstest an einer neuen Blutprobe und einer neuen Probe

der implizierten Blutkomponenten (iii) Visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas auf Rotfärbung, Bestimmung des freien Hämoglobins im Plasma sowie des freien Hämoglobins im Urin (iv) alternativ zur Bestimmung des freien Hämoglobins Haptoglobin und LDH im Verlauf (v) bei gesicherter Hämolyse DAT, serologische Verträglichkeitsprobe und Antikörpersuchtest mit Material vor und nach Transfusion (vi) bei Gerinnungsstörungen gezielte hämostaseologische Untersuchungen¹. Viele dieser Empfehlung können von jedem Anwender bzw. in jedem Labor durchgeführt werden und so schnell diagnostisch weiterführen.

Neu sind auch 1 C+ – Empfehlungen zum Management: (i) das zuständige Labor ist sofort zu informieren (wegen des Risikos von Überkreuzverwechslungen), (ii) die Ausscheidung des freien Hämoglobins soll sichergestellt werden (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration) und (iii) der Gerinnungsstatus ist zu überwachen¹. Die Datenlage für denkbare spezifische Therapieansätze (Erythrozyten / Plasmaaustausch, Komplementinhibitoren, IV-Immunglobuline) wurde dagegen als unzureichend erachtet, so dass diese nur als 2 C-Empfehlung erwähnt werden¹.

Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

Abgesehen von den nun expliziten Empfehlungen hat sich wenig geändert: Aufgenommen wurde ein Hinweis, dass FNHTR auch ohne Fieber (nur mit Schüttelfrost) auftreten können¹, dafür entfiel der Verweis auf HLA-Antikörper-Diagnostik. Die therapeutische Gabe von Antipyretika wird empfohlen (1 A), von der prophylaktischen Gabe dagegen abgeraten (ebenfalls 1 A). Gemäß der Datenlage bezieht sich diese Nicht-Empfehlung auf ungezielte Prophylaxen. Interessant ist auch hier wieder die etwas verworrene Quellenlage: Die Querschnitts-Leitlinien zitieren die Übersicht der BEST-Arbeitsgruppe aus 2016³, diese wiederum eine einzelne retrospektive Studie aus 2005 (bei der Mehrfachtransfusionen unabhängig gezählt wurden, so dass eine Verfälschung der Ergebnisse durch den Einfluss subjektiver Beschwerden bei früheren Transfusionen auf die Entscheidung zur Prämedikation nicht auszuschließen ist)⁶, in deren Diskussion man wiederum eine recht kleine prospektive randomisierte Studie⁷ findet. Selbst bei regelmäßig reagierenden Patienten ist die Wirkung einer Prophylaxe eingeschränkt: Fieber wird unterdrückt, nicht jedoch Schüttelfrost⁸.

Allergische / anaphylaktische Reaktionen

Entsprechend der Erkenntnis, dass allergische / anaphylaktische Reaktionen mittlerweile die häufigste schwer-

wiegende unerwünschte Reaktion beim Patienten darstellen (Hämovigilanzbericht 2016 / 2017)⁴ wurde dieser Abschnitt deutlich ausgebaut und an die ISBT-Kriterien angepasst. Hieß es früher „Die Symptome treten in der Regel unmittelbar nach Einleiten der Transfusion auf“² ist dies in der neuen Leitlinie deutlich weiter gefasst: „die während oder innerhalb von vier Stunden nach Einleiten der Transfusion auftreten“². Neu aufgenommen – und in der klinischen Praxis vermutlich hilfreich – ist eine Stellungnahme, dass bei einer milden allergischen Reaktion mit rein mukokutanen Symptomen die Transfusion mit dem gleichen Präparat mit reduzierter Fließgeschwindigkeit und unter Beobachtung fortgesetzt werden kann, wenn die Symptome auf die Behandlung (Stufengerecht wie bei anderen allergischen / anaphylaktischen Reaktionen – 1 A-Empfehlung) angesprochen haben¹. Zur Prophylaxe wurde als 1 C-Empfehlung aufgenommen, dass nach einer anaphylaktischen Reaktion eine Vorstellung bei einem Allergologen / Immunologen erfolgen sollte¹. Weitere prophylaktische Optionen (Prämedikation, Waschen von zellulären Blutkomponenten) erreichen nur Evidenzgrad 2 C. Dies gilt sowohl für den Einsatz gewaschener Präparate bei Patienten mit IgA-Mangel und Anti-IgA-Antikörpern als auch generell für den Einsatz gewaschener Präparate bei Patienten mit anaphylaktischer Transfusionsreaktion in der Anamnese¹.

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen

Dieser Abschnitt wurde inhaltlich nur geringfügig überarbeitet, lediglich die Definition der Symptomatik, bei der an eine transfusionsbedingte bakterielle Infektion gedacht werden sollte, ist nun wesentlich klarer: Auftreten von Fieber > 39 °C oder ein Temperaturanstieg um 2 °C innerhalb von 24 Stunden, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie; Nachweis des Bakteriums und ggf. desselben Bakterienstammes im transfundierten Blutprodukt und / oder beim Empfänger¹. Durch die Hervorhebung der Evidenz-basierten Empfehlungen ist die Bedeutung einer Gramfärbung eines Präparateausstrichs jetzt sehr klar herausgestellt worden. Therapeutisch werden Breitpektrum-Antibiotika empfohlen¹ (in der alten Version war noch von „gezielter antibiotischer Therapie“² die Rede).

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Entsprechend der klinischen Bedeutung dieser Unverträglichkeitserscheinung wurde das Kapitel wesentlich erweitert und klarer dargestellt. Die international üblichen Kriterien sind nun erwähnt, zur Pathogenese wird das Two Event Model (Aktivierung des pulmonalen Endothels durch die Erkrankungssituation als erstes Ereignis, Transfusion des Blutprodukts als zweites Ereignis) erläu-

tert. Neu sind auch evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, wobei letztere supportiv wie bei anderen Patienten mit akuter Lungeninsuffizienz mit restriktiver Flüssigkeitszufuhr und bei Beatmung restriktivem Tidalvolumen erfolgen soll¹.

Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)

Auch dieser Abschnitt wurde entsprechend der Bedeutung einer TACO erheblich ausgeweitet und präziser gefasst. Von TACO wird ausgegangen, wenn der Patient innerhalb von zwölf Stunden nach Transfusionsbeginn drei der folgenden vier Kriterien erfüllt¹:

- A) Akute oder eine sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz.
- B) Evidenz für ein akutes Lungenödem oder ein sich verschlechterndes Lungenödem, basierend auf:
 - Klinischer Untersuchung, und / oder
 - Röntgen-Thorax Befund und / oder anderen nicht-invasiven Untersuchungen der kardialen Funktion, z. B. einem Echokardiogramm
- C) Evidenz für eine veränderte Funktion des kardiovaskulären Systems, die durch die zugrundeliegende Erkrankung nicht erklärbar ist, einschließlich Entwicklung einer Tachykardie, Hypertension, erhöhten Blutdruckamplitude, einem Jugularvenenstau, einer vergrößerten Herzsilhouette und / oder peripheren Ödemen
- D) Evidenz für Volumenüberladung einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Positive Flüssigkeitsbilanz, Ansprechen auf diuretische Therapie, z. B. nach Gabe von Diuretika oder Dialyse kombiniert mit klinischer Verbesserung; und eine Gewichtsveränderung in der Peri-Transfusionsperiode.

Neben diesen diagnostischen Kriterien wird auch auf die Rolle von BNP in der Diagnostik eingegangen (erhöhtes bzw. ansteigendes BNP als Hinweis auf TACO, normales NT-proBNP nicht konsistent mit TACO)¹. Auf Grund der wesentlich klareren und ausführlicheren Darstellung lohnt eine Lektüre dieses nahezu vollständig neuen Abschnitts auf jeden Fall.

Zum Management gelten aufrechte Position, Verlangsamung der Transfusion, Sauerstoffgabe und Diurese als 2 C-Empfehlungen, eindeutiger ist die Datenlage bei der Prophylaxe, hier wurden vier 1 C+-Empfehlungen gegeben, die sich im Wesentlichen auf das Vermeiden der parallelen Gabe von Kristalloiden und Blutprodukten, zu

schneller Transfusion, Vermeiden von Überdosierungen und Überwachung bei Risikofaktoren beziehen¹.

Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion

Unter der Kategorie „Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusionen“ werden nun Hypothermie, Hyperkaliämie, Zitratreaktionen und merkwürdigerweise auch hyperhämolytische und hypotensive Transfusionsreaktionen (die nicht typischerweise mit Massivtransfusionen assoziiert sind) aufgeführt. Abgesehen von dieser überraschenden Gruppierung sind die einzelnen Unterabschnitte klar strukturiert, insbesondere zu Hypothermie, Hyperkaliämie und Hypokalzämie gibt es 1 A-Empfehlungen¹.

Die Abschnitte zu hyperhämolytischen und hypotensiven Transfusionsreaktionen sind neu gegenüber der vorherigen Ausgabe der Querschnitts-Leitlinien.

Die hyperhämolytische Transfusionsreaktion ist eine seltene, lebensbedrohliche Transfusionsreaktion meist bei der Therapie von Patienten mit Hämoglobinopathien. Im akuten Fall kommt es innerhalb von sieben Tagen nach Transfusion zur Hämolyse meist ohne Antikörperrnachweis, im verzögerten Fall nach mehr als sieben Tagen meist mit Neuauftreten irregulärer Antikörper. Auffällig ist eine Hämolyse mit Abfall der Hämoglobinkonzentration unter das Niveau vor Transfusion, Retikulozyten sind oft vermindert. Weitere Transfusionen sollten in solchen Fällen soweit möglich vermieden werden (2 C-Empfehlung)¹.

Hypotensive Transfusionsreaktionen sind durch einen plötzlichen Blutdruckabfall vermutlich durch Aktivierung des intrinsischen Kontaktphase-Systems mit Generierung von Bradykinin und Des-Arg9-Bradykinin gekennzeichnet. Nach Stopp der Transfusion normalisiert sich der Blutdruckabfall schnell. Da ACE-Hemmer einer der möglichen Risikofaktoren sind, könnte bei betroffenen Patienten und langfristigem Transfusionsbedarf ein Wechsel der antihypertensiven Medikation erwogen werden (2 C)¹.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)

Der Abschnitt über verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen wurde nur wenig verändert: Es wurde eine Definition ergänzt (zeitlicher Abstand > 24 Stunden bis 28 Tage nach Transfusion), eine 2 C-Empfehlung zur Austauschtransfusion nach massiver inkompatibler Transfusion eingefügt und ein Hinweis auf die Prophylaxe durch Beachtung von Rh-Formel und K bei bestimmten Patientengruppen aufgenommen¹.

Posttransfusionelle Purpura (PTP)

In diesem Abschnitt wurde nicht nur die Definition klarer herausgestellt, sondern auch die therapeutischen und prophylaktischen Empfehlungen geändert: Die in einer als 1 C+ eingestuften Empfehlung angegebene Immunglobulintherapie ist nun höher dosiert als zuvor (die Gesamtdosis wurde von 1 g/kg KG auf 2 g/kg KG erhöht)¹, die Angabe, dass Thrombozytentransfusionen unwirksam seien, wurde relativiert¹ (entsprechend der BEST-Übersichtsarbeit³).

Neu aufgenommen wurde eine 2 C-Empfehlung, dass zur Sekundärprophylaxe antigen-negative Thrombozyten- und Erythrozytenpräparate gegeben werden könnten¹. Diese Empfehlung dürfte in der Praxis zumindest in Hinblick auf Erythrozytenpräparate schwer umsetzbar sein, da kaum ein Erythrozytenspender für HPA-Merkmale typisiert ist und es fraglich erscheint, ob eine 2 C-Empfehlung (keine klare Evidenz, keine kontrollierten Studien) zur Sekundärprophylaxe einer einmal im Jahr auftretenden Komplikation großflächige Typisierungsprogramme der Blutspendedienste triggern wird.

Weitere verzögert einsetzende unerwünschte Reaktionen

Die Abschnitte zu transfusionsassoziiertem Graft-versus-Host-Disease, transfusionsassoziierten Virusinfektionen, transfusionsassoziierten Parasitosen, Übertragung von Prionen, Transfusionshämolyse, Hemmkörperbildung und unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher wurden unverändert aus der Querschnitts-Leitlinie von 2014 übernommen.

Neu ist ein Abschnitt zur transfusionsbedingten Immunmodulation. Hier wird auf eine Stellungnahme des Arbeitskreises Blut verwiesen⁹, dass nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand das Auftreten von Infektionen und die Begünstigung von Krebsneuentstehungen oder Krebsrezidiven durch EK-Transfusionen nicht belegt sind¹.

EMPFEHLUNGEN ZUR BESTRAHLUNG VON BLUTPRODUKTEN

Ein wesentlicher und praktisch wichtiger Teil des Abschnitts „Unerwünschte Wirkungen“ sind die Empfehlungen zur Gabe spezieller Blutprodukte. Besonders umfangreich sind hier die Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten. Dieser Abschnitt war in den alten Leitlinien bereits sehr detailliert ausgeprägt, die Änderungen liegen eher im Detail (**Tabelle 2**)^{1,2}:

Für die Praxis wohl am wichtigsten dürfte das „Zurückdrehen“ der Bestrahlungsempfehlung bei Non-Hodgkin-Lymphomen sein. In der Querschnitts-Leitlinie von 2014 war diese noch generell für alle Stadien gegeben worden. Aktuell heißt nun die Überschrift zwar weiterhin „Alle zellulären Komponenten für Patienten mit lymphatischen Neoplasien“, wurde in Übereinstimmung mit der kanadischen Leitlinie¹⁰ aber auf Patienten mit NHL und Therapie mit

Purinanaloga und verwandten Substanzen oder Patienten mit NHL und schwerem T-Zell-Defekt reduziert.

Eine weitere „Lockerung“ ist die Einschränkung der Bestrahlungsindikation vor autologer Stammzellsammlung auf sieben Tage gegenüber zuvor 14 Tagen¹. Auch dies dürfte eine deutliche Erleichterung sein, da gerade diese Indikation in der Praxis relativ leicht vergessen

Problemfeld	Aktuelle Leitlinie	Vorgängerversion (2014)
Bestrahlung von Frischplasma	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen (1 C+)
Gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten	Alle Produkte (1 C+)	Alle Produkte (1 C+)
HLA-ausgewählte zelluläre Blutkomponenten	Bestrahlen (1 C+)	Bestrahlen (1 C+)
Granulozytenkonzentrate	Bestrahlen (1 C+)	Bestrahlen (1 C+)
Intrauterine Transfusion	Bestrahlte Produkte (1 C+)	Bestrahlte Produkte (1 C+)
Neugeborene nach intrauteriner Transfusion	Bestrahlte Produkte (1 C+)	Bestrahlte Produkte (1 C+)
Austauschtransfusion	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C)	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C)
Angeborene T-Zell Immundefizienz oder Verdacht darauf	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) [keine weitere Differenzierung nach Typ]	Zelluläre Präparate bestrahlen (SCID: 1 C+, andere angeborene Immundefizienzen oder Verdachtsfälle: 2 C)
Patienten vor autologer Stammzellentnahme	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) ab 7. Tag vor Entnahme	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) ab 14. Tag vor Entnahme
Autologe Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) ab Beginn der Konditionierungstherapie	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)
Nach autologer Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation	Zelluläre Präparate bestrahlen für 3 Monate, bei Ganzkörperbestrahlung für 6 Monate (2 C)	Zelluläre Präparate bestrahlen für drei Monate (2 C)
Allogene Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)
	Bestrahlungsdauer: Beginn Konditionierung bis Ende GvHD-Prophylaxe (meist nach sechs Monaten) bzw. Immunrestitution (2 C)	Bestrahlungsdauer: Beginn Konditionierung bis sechs Monate nach Transplantation bzw. Immunrestitution (2 C)
	Bei GvHD oder andauernder Immunsuppression zelluläre Präparate bestrahlen (2 C)	Bei GvHD zelluläre Präparate bestrahlen (2 C)
Patient mit Hodgkin-Lymphom	Alle Stadien: zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)	Alle Stadien: zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)

Tabelle 2: Klassifizierung der Empfehlungen (Teil 1). Entnommen aus [1, 2]

Problemfeld	Aktuelle Leitlinie	Vorgängerversion (2014)
Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom	Bei Therapie mit Purinanaloga und verwandten Substanzen: ab Therapiebeginn zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+); keine Empfehlung, wie lange zu bestrahlen ist	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)
	Patienten mit schweren T-Zell-Defekten: zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+)	
Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Purinanaloga und verwandten Medikamenten	Ab Therapiebeginn zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+); keine Empfehlung, wie lange zu bestrahlen ist	Zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+)
Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin oder Alemtuzumab	Zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+)	

Tabelle 2: Klassifizierung der Empfehlungen (Teil 2). Entnommen aus [1, 2]

werden kann, insbesondere wenn die Stammzellsammlung noch zeitlich entfernt ist. Kompensatorisch wurde der Bestrahlungszeitraum bei autologer Transplantation im Fall einer Ganzkörperbestrahlung auf sechs Monate ausgedehnt¹.

Neu aufgenommen wurde die Therapie hämatologischer Patienten mit Anti-Thymozyten-Globulin oder Alemtuzumab als Bestrahlungsindikation (die Situation bei Patienten nach Organtransplantation oder mit Multipler Sklerose wird dagegen offengelassen und eine Bestrahlung tendenziell für nicht notwendig erachtet: Die Dosierung ist bei diesen Indikationen wesentlich niedriger und es wurden keine überzeugenden Fälle transfusionsassoziiertes GvHD beschrieben¹).

Unverändert wird darauf verwiesen, dass bei Anwendung photochemischer Inaktivierungsverfahren zur Pathogeninaktivierung eine zusätzliche Bestrahlung nicht notwendig ist. Dieser Hinweis ist ein gewichtiger Vorteil beim Einsatz pathogen-inaktivierter Thrombozytenpräparate. Auf Grund der Referenzen¹ (eine davon bezieht sich auf das UV-C-basierte Theraflex-Verfahren¹¹) kann davon ausgegangen werden, dass der Begriff „photochemischen Inaktivierungsverfahren“ auch rein UV-C-basierte Verfahren mit umfassen soll.

EMPFEHLUNGEN FÜR CMV-NEGATIVE BLUTPRODUKTE

Dieser Abschnitt wurde nur vergleichsweise gering modifiziert. Nach wie vor ist klar, dass leukozytendepletierte Blutprodukte (also alle in Deutschland) ein sehr geringes Risiko einer CMV-Übertragung besitzen und sich diesbezüglich kaum von CMV-seronegativen Produkten unterscheiden. Ein additiver Effekt beider Interventionen ist unwahrscheinlich, aussagekräftige prospektiv-randomisierte Studien zur Frage, ob eine zusätzliche CMV-Testung das Risiko der CMV-Übertragung reduziert liegen nicht vor und werden wohl auch angesichts der dazu notwendigen Anzahl von Studienteilnehmern niemals vorliegen¹. Die evidenz-basierte Datenlage ist somit extrem dünn, und es bleibt hier viel Raum für Spekulationen und Denkmodelle.

Entsprechend der fehlenden Daten gibt es lediglich eine 2 C-Empfehlung, dass die Auswahl CMV-negativer Blutspenden zur Vermeidung von CMV-Übertragungen angesichts der Leukozytendepletion nicht sinnvoll ist¹ (begleitet von einer 1 C+-Empfehlung, dass Granulozytenkonzentrate ausschließlich von CMV-seronegativen Spendern gewonnen werden sollen)¹.

Ein entscheidendes Detail hat sich jedoch geändert: In der Leitlinie von 2014 wurde spekuliert, dass Spenden in der Präserokonversionsphase besonders gefährlich sein könnten, da noch keine Antikörper gebildet wurden. Die Empfehlung bezog sich daher ausdrücklich auf CMV-

seronegative Produkte (damals 2 C). In der Folge begannen einige Blutspendedienste von serologischer CMV-Testung auf PCR-Testung für CMV umzustellen. In der aktuellen Leitlinie wird die ursprüngliche Sichtweise nun ergänzt durch die Feststellung, dass kurz nach Serokonversion die Viruskonzentration besonders hoch und neutralisierende Antikörper noch fehlend sind. Konsequenterweise wird nun sowohl serologische als auch PCR-Testung auf CMV abgelehnt¹.

EMPFEHLUNGEN FÜR PARVOVIRUS-NEGATIVE BLUTPRODUKTE

Hier hat sich nichts geändert, es gibt nach wie vor keine evidenzbasierte Indikation für Blutprodukte mit einem verminderten Risiko für Parvovirus-Übertragung, z. B. durch PCR-Testung auf Parvovirus. Da auf Grund der Testanfordernisse für Plasmaproducte die meisten großen Blutspendedienste ohnehin auf Parvovirus testen, ist es unwahrscheinlich, dass sich an der Datenlage demnächst etwas ändert¹.

FAZIT

Der Abschnitt „Unerwünschte Wirkungen“ der Querschnitts-Leitlinien wurde insbesondere im Bereich der Beschreibung der unerwünschten Wirkungen stark überarbeitet und lehnt sich nun weitgehend an das BEST-Review von Delaney³ an. Die Bestrahlungsempfehlungen wurden in wichtigen Details überarbeitet, für CMV-negative Produkte wird nach wie vor keine Indikation gesehen, wobei jetzt CMV-DNA-negative Produkte ausdrücklich mit einbezogen sind.

¹ Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten – Gesamtnovelle 2020 (in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung)

² Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten, 4. überarbeitete Auflage 2014, Deutscher Ärzte-Verlag

Der Autor



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner
Hauptabteilungsleiter Labordiagnostik,
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
fwagner@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

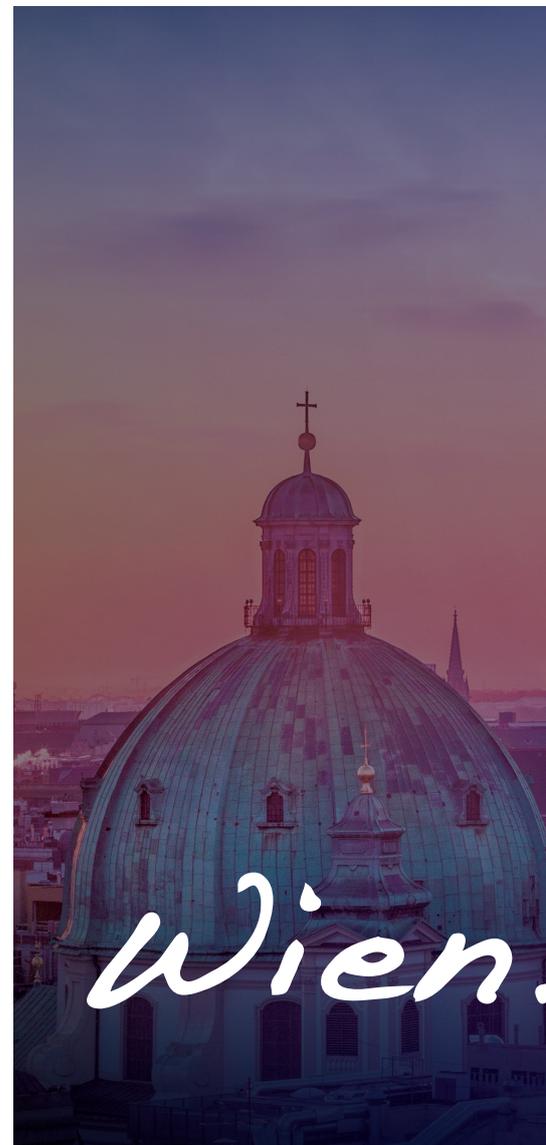
54. JAHRES TAGUNG 2021

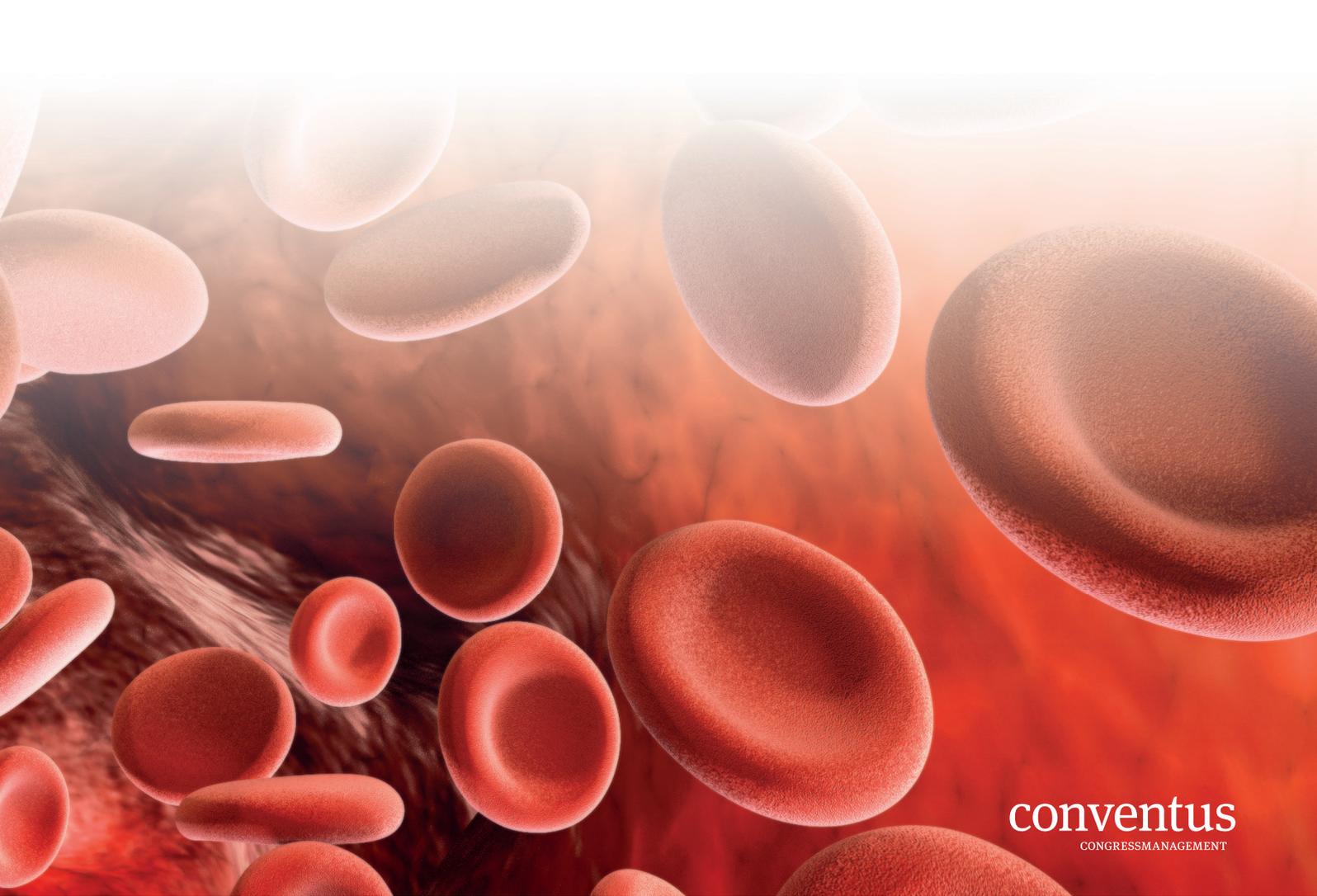
Deutsche Gesellschaft für
Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie e. V.



22.–24.
SEPTEMBER
2021

www.dgti-kongress.de





conventus
CONGRESSMANAGEMENT



digital

© Elena Butusova / Shutterstock.com 107344851 / AdobeStock

Feto-maternale Inkompatibilität: Bestimmung des fetalen RHD aus mütterlichem Plasma

Zusammenfassung

Die Bestimmung des fetalen RhD-Merkmals ermöglicht das frühzeitige Erkennen einer möglichen Inkompatibilität zwischen einer Schwangeren und dem ungeborenen Kind. Wurde in den letzten 30 Jahren allen RhD-negativen Frauen, unabhängig vom RhD-Merkmal des Kindes, eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht, so bietet sich nun mit der Methode einer nicht-invasiven RhD-Bestimmung aus dem mütterlichen Plasma die Möglichkeit einer gezielten Anti-D-Prophylaxe. Basierend auf einer hohen Spezifität und Sensitivität (> 99 %) der nicht-invasiven RhD-Bestimmung wurde eine Empfehlung für diese Untersuchung in die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Voraussetzung für den Einsatz in der Laborroutine ist eine ausreichende Validierung der gewählten Methode.

Summary

Determination of the fetal RHD genotype offers the opportunity to identify pregnancies at risk for the development of haemolytic disease of the newborn. In the last three decades all RhD-negative women in Germany were treated with anti-D-prophylaxis, independent whether the unborn child was RhD-positive or -negative. The non-invasive fetal RHD-genotyping offers the opportunity to treat only women with anti-D-prophylaxis when the fetus was typed as RhD-positive. Based on the high specificity and sensitivity (> 99 %) of non-invasive prenatal genotyping, the method is recommended to gynecologists as tool for the decision of anti-D-treatment.

EINLEITUNG

Eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen einer Schwangeren und dem ungeborenen Kind kann schwerwiegende oder gar lebensbedrohliche Komplikationen innerhalb der Schwangerschaft auslösen. Treten fetale Zellen in den mütterlichen Kreislauf über, so kann das Immunsystem der Schwangeren gegen kindliche Merkmale, die ihr selber fehlen, sensibilisiert werden und Antikörper bilden. Überwinden die maternalen Antikörper vom IgG-Typ die Plazentaschranke, besteht die Gefahr, dass die mit Antikörpern beladenen fetalen Zellen im retikulo-endothelialen System beschleunigt eliminiert werden. Die klinische Ausprägung einer dadurch entstandenen Alloimmunzytopenie ist im erythrozytären Bereich der Morbus hemolyticus fetalis / neonatorum (MHF / MHN). Der Schweregrad eines MHN kann beträchtlich variieren und reicht von einer leichten Anämie bis zu schweren Verläufen mit Ödemen und Aszitesbildung, sowie Pleura- und Perikardergüssen. Steigt die Bilirubinkonzentration im Blut des Neugeborenen durch eine Hämolyse an, kann die sich erst entwickelnde Kapazität der Leber zur Konjugation des Bilirubins überfordert sein. Bei sehr hohen Konzentrationen im Blut kann sich Bilirubin in Nervenzellen anreichern und sie irreversibel schädigen (Kernikterus). Eine feto-maternale Inkompatibilität ist prinzipiell für jedes Blutgruppenmerkmal denkbar, dennoch gibt es hinsicht-

lich der Häufigkeit von Antikörpern und der Ausprägung eines MHN deutliche Unterschiede (**Tabelle 1**). Während ABO-Unverträglichkeiten überwiegend einen milden Verlauf zeigen, besteht bei Antikörpern aus dem Rhesus- und Kell-Blutgruppensystem ein großes Gefährdungspotential für das ungeborene Kind.

Die Ursachen für diese unterschiedliche Ausprägung sind noch nicht vollständig geklärt. Die verschiedenen Blutgruppensysteme präsentieren eine unterschiedliche Anzahl von Antigenen an der Oberfläche der Erythrozyten. Ein Zusammenhang zwischen der Antigendichte und dem Schweregrad der Inkompatibilität könnte vermutet werden, diese Hypothese hält aber einer genaueren Betrachtung nicht stand. Für die ABO-, Diego- und MN-Merkmale werden ungefähr eine Million Antigene auf einem Erythrozyten angenommen, während Rh- und Kell-Merkmale tragende Strukturen nur mit 30.000 bzw. 17.000 Exemplaren pro Zelle vertreten sind. Bei Vorliegen eines anti-Kell-Antikörpers kann es neben einem beschleunigten Abbau der fetalen Erythrozyten zu einer gestörten Neubildung und dadurch zu einer fulminanten Entwicklung eines MHN kommen². Für die Rh-Merkmale könnten die Topologie des Rhesus-Proteins in der Erythrozytenmembran und das Fehlen eines antithetischen Antigens die Immunogenität des Rhesus-Systems erklären.

Blutgruppensystem	Gen Symbol	Anzahl von Antigenen	Blutgruppensystem	Gen Symbol	Anzahl von Antigenen
MHN mit schweren Verläufen			MHN bisher nicht beschrieben		
Rh	RH	45	P	P1	1
Kell	KEL	26	Lutheran	LU	18
Duffy	FY	6	Lewis	LE	3
Diego	DI	19	Yt	YT	2
Colton	CO	3	Xg	XG	1
MNS	MNS	43	Scianna	SC	3
MHN selten oder eher milde Verläufe			Dombrock	DO	5
ABO	ABO	4	Landsteiner-Wiener	LW	3
Kidd	JK	3	Chido / Rodgers	CH/RG	9
Kx	XK	1	Gerbich	GE	7
Hh	H	1	Cromer	CROM	10
			Knops	KN	5
			Indian	IN	2
			OK	OK	1
			Raph	RAPH	1

Tabelle 1: Blutgruppensysteme und das Risiko zur Ausbildung eines MHN (modifiziert nach Daniels)¹

RH-SYSTEM

Die Antigene des Rh-Systems werden durch zwei homologe Gene kodiert, die auf Chromosom 1 lokalisiert sind³. Die genetische Information für die Rhesus-Merkmale (RhD, C, c, E und e) befindet sich auf dem RHD- bzw. RHCE-Gen. Die molekulare Struktur von RHD und RHCE ist ähnlich, beide Gene verfügen über zehn kodierende Bereiche. In **Abb. 1** sind verschiedene Konstellationen dieser beiden Gene dargestellt.

Die häufigste Ursache für ein RhD-negatives Individuum in einer kaukasischen Population ist die Deletion des kompletten RHD-Gens⁴. Bei phänotypisch RhD-positiven Personen sind entweder ein oder zwei RHD-Gene vorhanden. Demgegenüber ist das RHCE-Gen in der Regel in doppelter Ausführung vorhanden (von jeweils einem Elternteil). Nicht mit den konventionellen serologischen Techniken, sondern nur mit molekulargenetischen Methoden lässt sich die Konstellation der RH-Gene zuverlässig

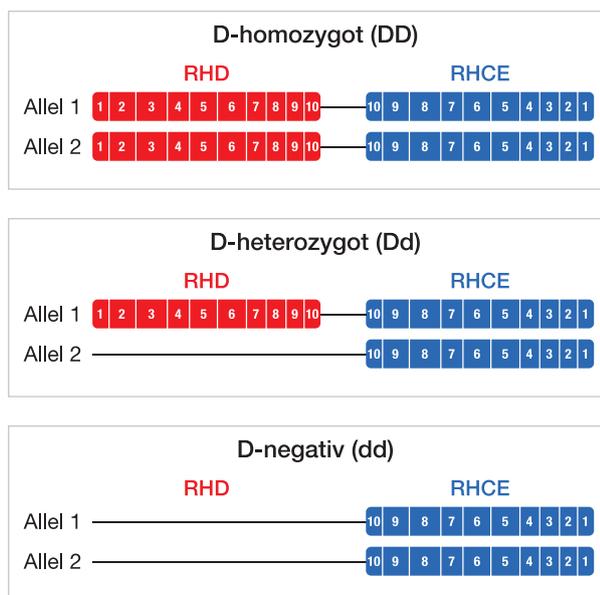


Abbildung 1: Organisation der RH-Gene

bestimmen und für eine Abschätzung der Risikokonstellation in Schwangerschaften nutzen.

BESTIMMUNG DER RISIKOKONSTELLATION FÜR EINE RHD-INKOMPATIBILITÄT

Die Indikation zur Bestimmung der Risikokonstellation besteht bei Schwangerschaften, in denen bereits ein Antikörper gegen das RhD-Antigen nachgewiesen wurde. Mögliche Ursachen für einen bereits vorhandenen Antikörper können vorherige Schwangerschaften mit einem RhD-positivem Kind oder RhD-inkompatible Transfusionen sein, die häufig bei Frauen aus Regionen, in denen die RhD-Verträglichkeit von Erythrozyten bei Transfusionen für Frauen im gebärfähigen Alter nicht berücksichtigt wird, zu beobachten sind. In **Abb. 2** sind die für eine Abschätzung des Risikos möglichen Konstellationen dargestellt: bei einem Kindsvater, der zwei RHD-Gene besitzt (DD), ergibt sich eine hundertprozentige Wahrscheinlichkeit, dass alle Nachkommen ebenfalls RhD-positiv sind. Bei einer hemizygoten Konstellation (Dd) reduziert sich das Risiko eines RhD-positiven Nachkommens auf die Hälfte.

Für den molekulargenetischen Nachweis der RHD-Konstellation eignet sich neben einer klassischen SSP-PCR (Sequenz-Spezifische Primer) die quantitative real-time PCR (qPCR). Hier werden die PCR-Produkte mit einer fluoreszenzmarkierten und targetspezifischen DNA-Sequenz („probe“) nachgewiesen. Eine Weiterentwicklung dieser

Methode stellt die droplet PCR (dPCR) dar. Basierend auf einer Verteilung des Reaktionsgemisches auf eine Vielzahl von Einzeltröpfchen (je nach System 20.000 bis 100.000 droplets) und deren Detektion ist eine direkte Quantifizierung des PCR-Produktes möglich, d. h. Standardkurven als Berechnungsgrundlage sind bei dieser Methode überflüssig. Das Ergebnis einer dPCR wird als Anzahl positiver droplets bzw. Kopienzahl/μl dargestellt und dient als direkte Berechnungsgrundlage für die Konzentration der untersuchten Genbereiche einer DNA-Probe. In **Abb. 3** ist exemplarisch das Ergebnis einer dPCR für jeweils eine DD- und Dd-Probe dargestellt.

Bei einer homozygoten Konstellation der Rh-Gene ergibt sich theoretisch ein Verhältnis von 2:2 (zwei RHD-Gene und zwei RHCE-Gene), entsprechend einem Zahlenwert von 1. Diese Situation ist auf der linken Seite der **Abb. 3** dargestellt: 908 FAM (RHD) positive und 892 VIC (RHCE) positive droplets wurden detektiert und zeigen damit eine gleiche Konzentration von RHD- und RHCE-spezifischen Sequenzen an. Bei der Konstellation von nur einem RHD-Gen und zwei RHCE-Genen (Dd) ist dementsprechend ein Verhältnis von 1:2 der FAM- und VIC-positiven droplets zu erwarten (rechte Seite der **Abb. 3**) und manifestiert sich in dem abgebildeten Beispiel mit einem Zahlenwert von 0,48. Bei der Anwendung dieser Methode muss berücksichtigt werden, dass für das RHD- und RHCE-Gen eine große Zahl von unterschiedlichen Allelen bekannt sind,

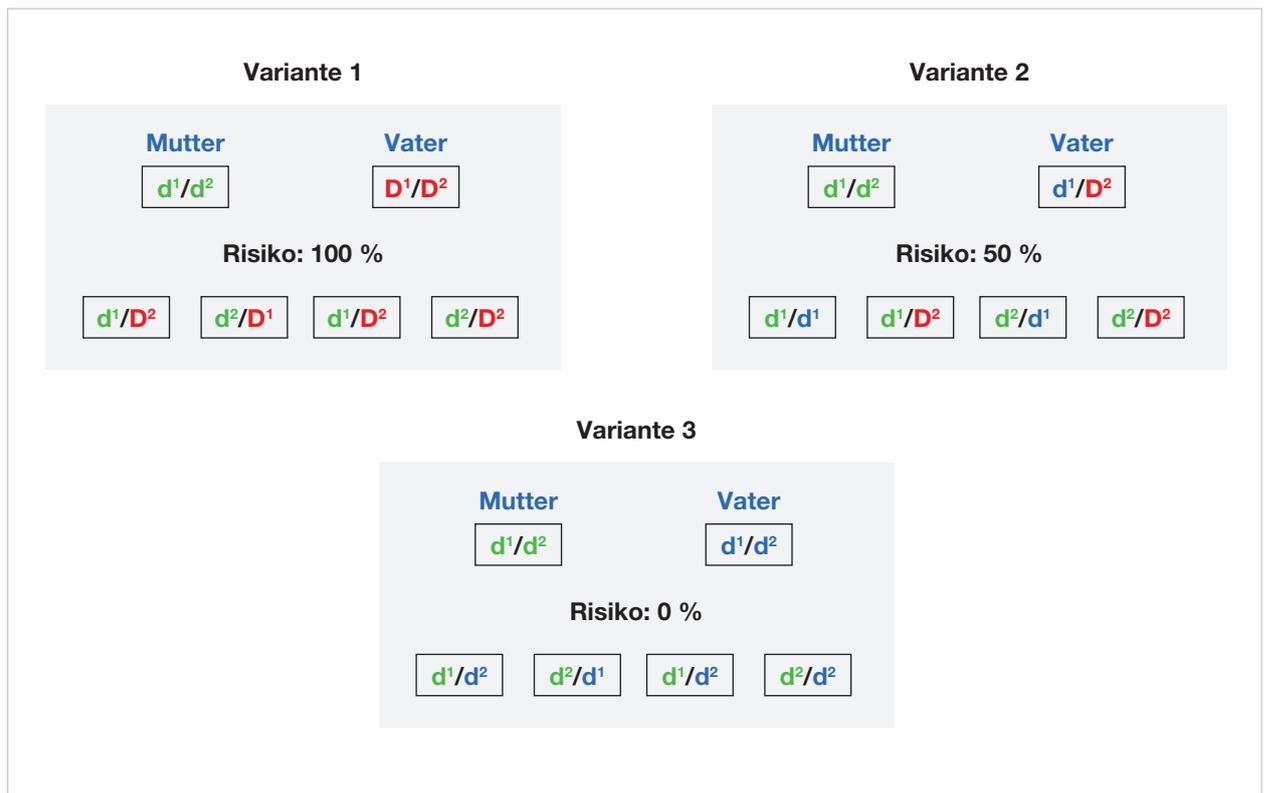


Abbildung 2: Molekulargenetische Bestimmung des Risikos einer kindlichen RhD-Inkompatibilität

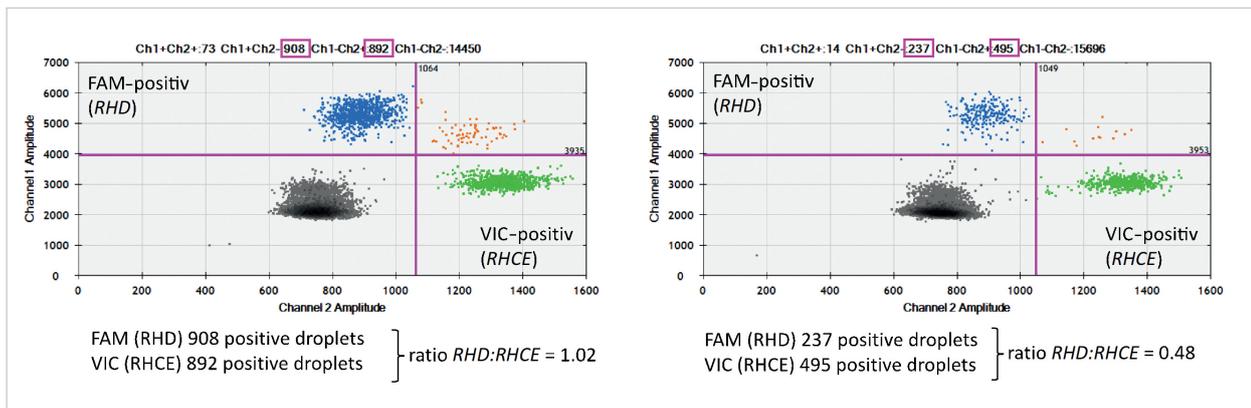


Abbildung 3: Ergebnis einer droplet PCR für die Quantifizierung von Sequenzen des RHD- und RHCE-Gens. Neben den FAM- und VIC-positiven droplets werden auch die negativen (schwarz) und unspezifischen Reaktionen (orange) dargestellt.

die auf Einzel- und Mehrfachmutationen basieren. Sind diese Mutationen in einem Bereich lokalisiert, der für die Quantifizierung der beiden Gene ausgewählt wurde, sind fehlerhafte Ergebnisse zu erwarten. Um dieses Problem zu umgehen, ist es sinnvoll unterschiedliche Regionen der Gene zu untersuchen bzw. bereits bei der Auswahl der PCR-Targets möglichst viele Varianten auszuschließen. Eine sehr gute Übersicht zu den bekannten RHD-Varianten bietet die Datenbank „The Human RhesusBase“⁵.

FETALE RHD-BESTIMMUNG AUS DEM MÜTTERLICHEN BLUT

Das Vorhandensein von Spuren freier fetaler DNA im Plasma bzw. Serum von Schwangeren wurde bereits 1997 von Lo und Mitarbeitern beschrieben⁶. Die Untersuchung

der zellfreien DNA wird in den letzten Jahren zunehmend als nicht-invasive Alternative zu bekannten Techniken wie Chorionzottenbiopsie, Amniozentese oder Cordozentese genutzt. Basierend auf einer großen Anzahl von Studien zur Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven fetalen RHD-Genotypisierung⁷⁻³⁵, soll zukünftig diese Anwendung als begleitendes Instrument für die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren eingesetzt werden.

Die Vorgehensweise für diese Anwendung ist recht einfach: Mit einer simplen venösen Blutentnahme der Mutter kann zellfreie DNA isoliert und durch den Einsatz eines PCR-Verfahrens vervielfältigt werden (**Abb. 4**).

Grundsätzlich können nur die in dem mütterlichen Blut genotypisch erfassten Blutgruppenmerkmale dem Kind

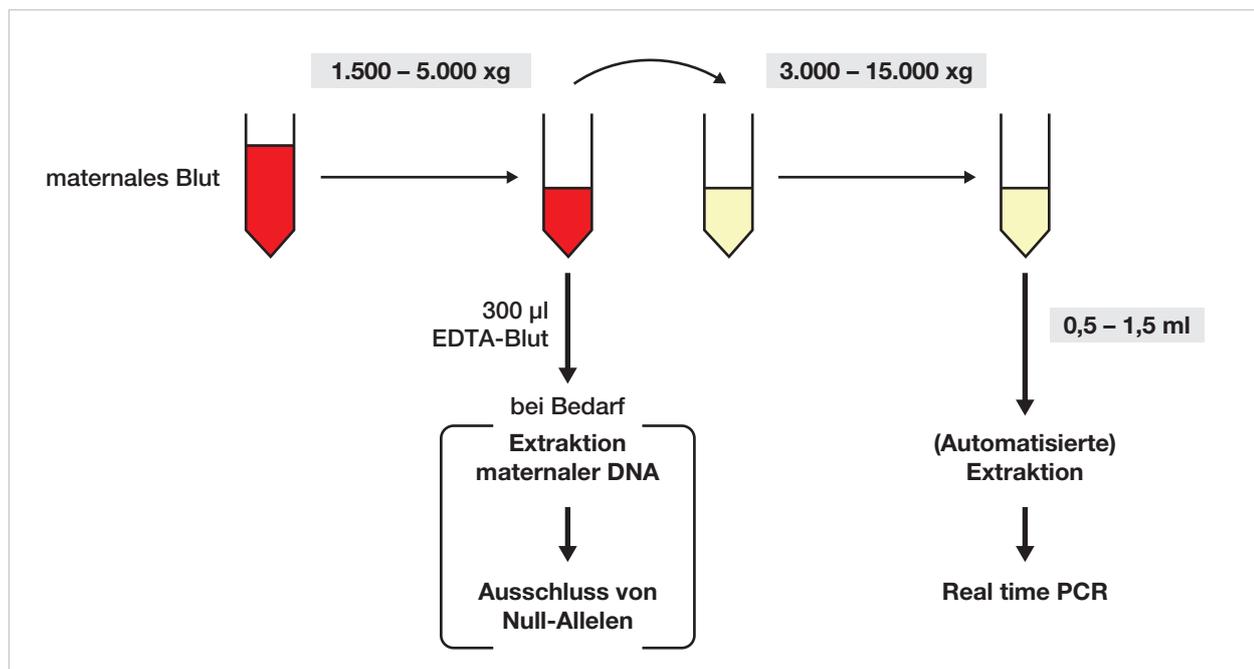


Abbildung 4: Vorgehensweise zur Gewinnung zellfreier DNA

zugeordnet werden, für die die Schwangere selber negativ ist, da die isolierte zellfreie DNA eine Mischung aus mütterlicher und fetaler DNA darstellt. Für die Bestimmung des RHD-Gens bedeutet dies, dass jede RHD-positive Reaktion auf die Blutgruppe des Feten hinweist, da die Mutter RhD-negativ ist.

Aufwändiger ist die Beurteilung der Ergebnisse bei Proben, die bei der Genotypisierung nur die mütterlichen Blutgruppenmerkmale zeigen. In diesen Fällen muss der Nachweis geführt werden, dass genügend fetale DNA isoliert wurde, um die Merkmale des ungeborenen Kindes sicher erfassen zu können. In dieser Situation ist der klinische Kontext für die fetale RHD-Genotypisierung von Interesse (Risikoschwangerschaft oder Anti-D-Prophylaxe), um über das weitere Vorgehen zu entscheiden.

Risikoschwangerschaften: Bei einer mit Antikörpern vorbelasteten Schwangerschaft erfolgt die Blutentnahme möglichst früh (ab der 10. SSW). Untersuchungen haben gezeigt, dass der Anteil der freien fetalen DNA im Blut der Mutter mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ansteigt³⁶. In der Umkehrung bedeutet es aber auch, dass bei Untersuchungen in der sehr frühen Schwangerschaft die Konzentration der freien fetalen DNA sehr niedrig ist und bei einem negativen Ergebnis eine Kontrollmöglichkeit für das Vorhandensein fetaler DNA dringend notwendig ist. Für männliche Feten ist die gleichzeitige Vervielfältigung Y-spezifischer DNA-Sequenzen (z. B. Y-AMEL) ausreichend, um mütterliche und fetale DNA zu unterscheiden. Proben, die für Y- und RHD-spezifische Sequenzen negativ sind, können nur durch weiterführende Untersuchungen interpretiert werden. Hier können natürlich vorkommende, individuelle Marker (SNPs: single nucleotide polymorphisms) auf dem menschlichen Erbgut, die einem „genetischen Fingerabdruck“ entsprechen, als interne Kontrolle genutzt werden. Das Muster der mütterlichen Varianten wird mit dem des ungeborenen Kindes verglichen, ohne dass eine väterliche Blutprobe vorhanden sein muss. Jeder Marker für Merkmale aus der PCR der Plasma-DNA, der nur beim Kind, nicht aber bei der Mutter zu finden ist, muss demnach vom Vater herühren und folglich fetalen Ursprungs sein³⁷.

Anti-D-Prophylaxe: Die Entscheidung über die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren erfolgt im zweiten Trimenon der Schwangerschaft (20.–25. SSW). Wie die bereits aufgeführten Studien gezeigt haben, ist zu diesem Zeitpunkt eine sichere fetale Genotypisierung möglich. In einem Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde für die nicht-invasive Bestimmung des fetalen RHD

eine sehr hohe Sensitivität (99,9 %) und Spezifität (99,1 %) bestätigt³⁸. Nach der aktuellen Richtlinie der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), ist eine Anti-D-Prophylaxe nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde³⁹. Die bisher durchgeführte Gabe der Anti-D-Prophylaxe an alle RhD-negativen Schwangeren soll damit durch eine gezielte Prävention ersetzt werden. Die aktuellen Daten des Bundesamtes für Statistik weisen für das Jahr 2019 insgesamt 778.090 Geburten aus. Basierend auf der Annahme, dass 15 % aller Schwangeren RhD-negativ waren, folgt daraus, dass 116.714 RhD-negative Frauen eine Anti-D-Prophylaxe erhalten haben. Statistisch betrachtet wurden aus dieser Gruppe 15 % RhD-negative Kinder geboren, d. h. 17.507 Schwangere erhielten eine nicht notwendige Anti-D-Prophylaxe. Negative Begleiterscheinungen einer ungezielten Anti-D-Prophylaxe können nicht völlig ausgeschlossen werden, wie in 1978 / 79 eine mit Hepatitis-C-Viren kontaminierte Charge gezeigt hat, mit der fast 7.000 Frauen infiziert wurden⁴⁰. Der gemeinsame Bundesausschuss hat im August 2020 beschlossen, die Mutterschafts-Richtlinien dahingehend zu ändern, dass jeder Frau mit Einlingsschwangerschaft die Möglichkeit einer nicht-invasiven fetalen RHD-Genotypisierung angeboten werden soll. Wird dieser Test nicht durchgeführt und / oder liegt bis zur 29.+6 Schwangerschaftswoche kein Ergebnis vor, soll die ungezielte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden.

VALIDIERUNG DER NICHT-INVASIVEN FETALEN RHD-GENOTYPISIERUNG

Mit der Empfehlung einer nicht-invasiven fetalen RHD-Genotypisierung stellt sich den Laboren die Aufgabe, einen entsprechenden Test zu validieren. Bei einer neuen Methode sollten 1.000 Proben auf ihre diagnostische Sensitivität und Spezifität untersucht werden, bei einem gut publizierten / validierten Verfahren sind 100 Proben ausreichend. Für die zur Validierung eingesetzten Proben gilt der Entnahmezeitraum von der 10.–29. Schwangerschaftswoche. Die analytische Nachweisgrenze, intra- und inter-assay Präzision, Messbereich und Linearität sowie die Robustheit sind weitere Parameter, die für die Validierung als notwendig erachtet werden. Die genaue Vorgehensweise und deren Begründung wurde in einer Empfehlung der DGTI Sektion „Immunhämatologie und Immungenetik“ in Absprache mit dem DGTI-Vorstand beschrieben⁴¹. **Abbildung 5** zeigt ein Beispiel aus der Validierung der nicht-invasiven fetalen RHD-Genotypisierung mit einer phänotypisch bestätigten RhD-positiven

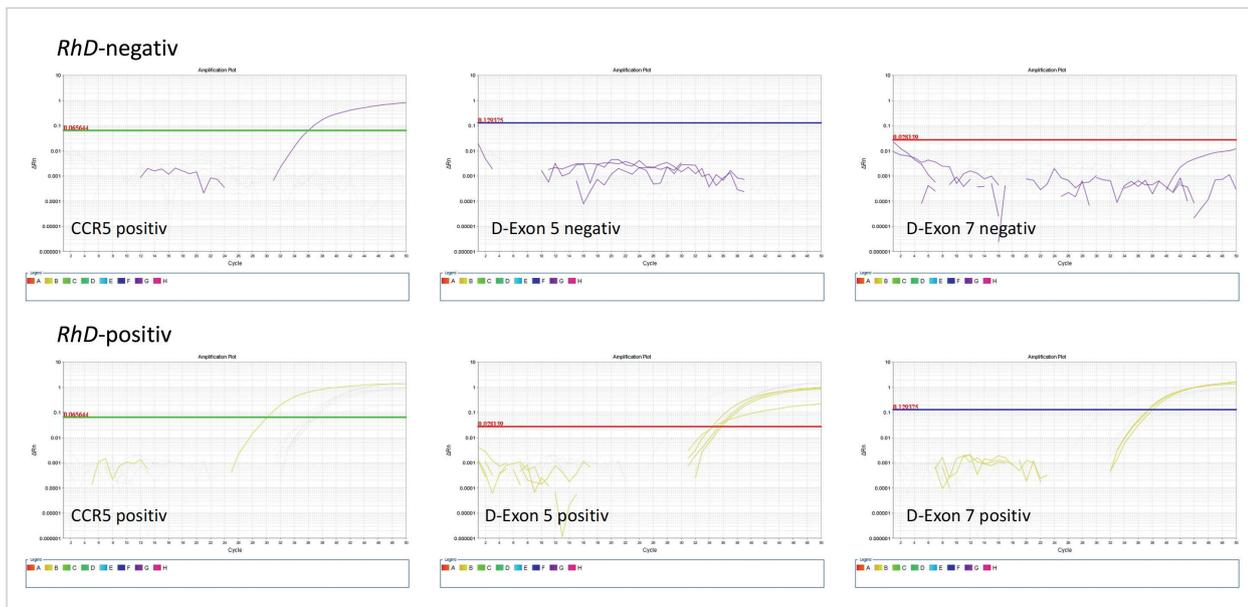


Abbildung 5: Validierung der nicht-invasiven fetalen RhD-Bestimmung: Untersuchung einer (phänotypisch bestätigten) RhD-negativen und -positiven Probe. CCR5 dient als Amplifikationskontrolle, d. h. diese Reaktion muss immer positiv sein.

und -negativen Probe aus der 20. bzw. 15. Schwangerschaftswoche. CCR5 dient bei dieser Methode als interne Amplifikationskontrolle, eine Information zum Vorhandensein fetaler DNA ist darin aber nicht enthalten.

FEHLERMÖGLICHKEITEN BEI DER NICHT-INVASIVEN FETALEN RHD-GENOTYPISIERUNG

Die nicht-invasive Genotypisierung aus freier fetaler DNA setzt voraus, dass ein Merkmal nachgewiesen werden soll, das die Schwangere selber nicht besitzt. In vielen Blutgruppensystemen, so auch im Rh-System, sind Varianten bekannt, die zwar phänotypisch negativ erscheinen, aber einen positiven Genotyp zeigen (sogenannte Null-Allele). Zurzeit sind über 90 verschiedene Null-Allele bekannt, die nach ihrer molekularen Ursache in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt werden können und exemplarisch in **Tabelle 2** aufgeführt sind. Eigene Unter-

suchungen an über 1.000 Schwangerschaften haben gezeigt, dass in einer überwiegend kaukasischen Population der Anteil von Null-Allelen mit < 1 % angenommen werden kann.

Bei Vorliegen eines nicht-exprimierten RHD-Gens der Schwangeren kann der Ursprung einer positiven Reaktion in der fetalen RhD-Bestimmung nicht eindeutig zugeordnet werden, da das Untersuchungsmaterial ein Gemisch fetaler und maternaler DNA darstellt. Die real-time PCR ist im Unterschied zu Fragmentlängen-Analysen oder Next Generation Sequencing (NGS) eine semiquantitative Methode. Sie zeigt bei Vorliegen eines Null-Allels der Mutter eine überraschend starke positive Reaktion der Plasma-DNA (**Abb. 6**). Tritt dieser seltene Fall bei einer Risikoschwangerschaft auf, kann nur eine engmaschige Kontrolle des Anti-D-Titers empfohlen werden⁴².

Um eine Fehlinterpretation des fetalen Genotyps zu

Molekulare Ursache	Beispiel	Allel
Hybridgene	RHD – RHCE (3–9) – D	RHD * 01N.03
Missense Mutationen	RHD T148R	RHD * 01N.73
Nonsense Mutationen	RHD S256X	RHD * 01N.39
Splice-site Mutationen	IVS 8+1G>A	RHD * 01N.26
Deletionen	RHD del Exon 1	RHD * 01N.67

Tabelle 2: Beispiele für nicht exprimierte RHD-Allele

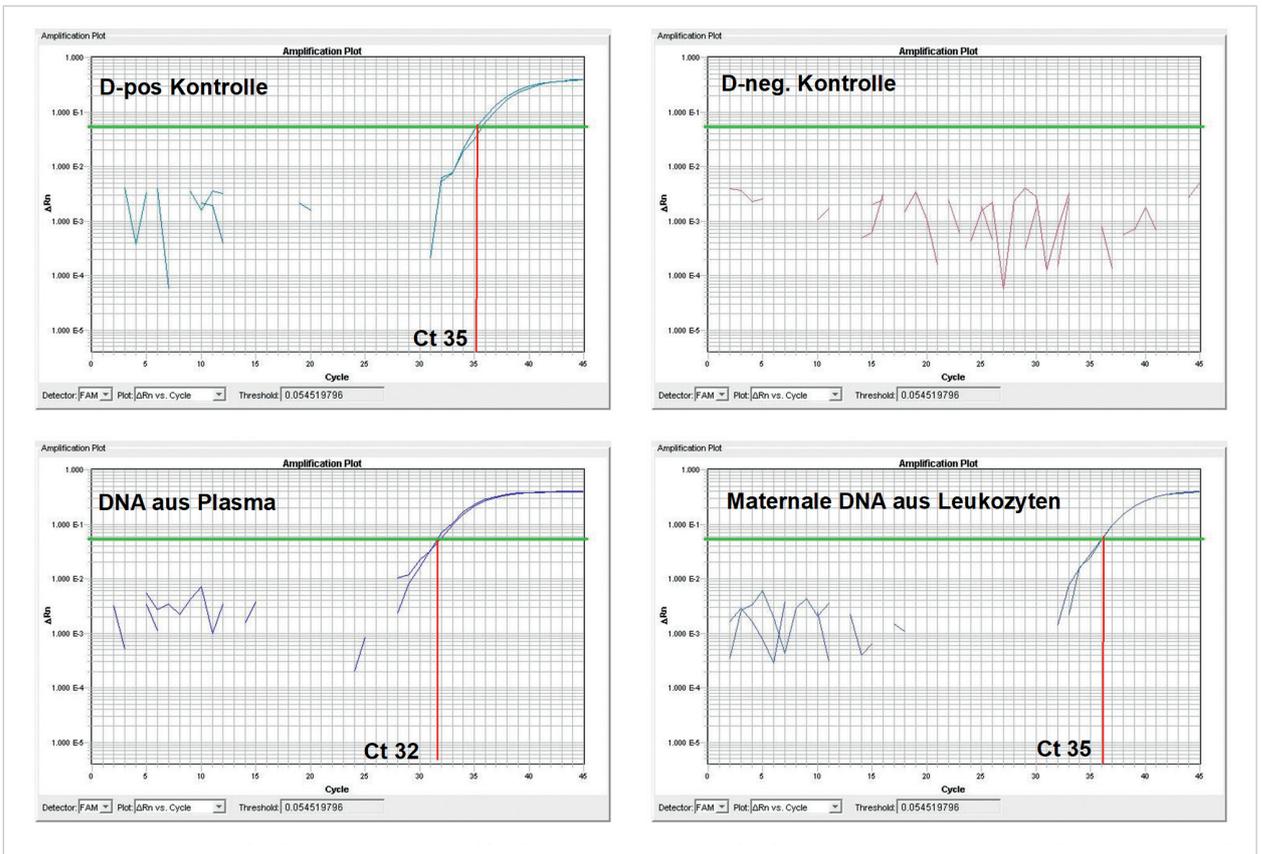


Abbildung 6: Der ermittelte Schnittpunkt der Kurven mit der Null-Linie (Ct-Wert) zeigt bei der Plasma-DNA einen Wert von 32 und damit auffallend niedriger (die Konzentration der DNA entsprechend höher) als bei vergleichbaren Proben.

vermeiden, sollten daher unterschiedliche Bereiche des RHD-Gens untersucht werden. Sind zum Beispiel Sequenzen aus dem RHD-Exon 5 und Exon 7 das Ziel der Amplifikation und zeigt sich entweder die oben beschriebene Verstärkung der Reaktion oder aber der Ausfall einer der beiden Reaktionen, ist eine Untersuchung der mütterlichen DNA aus Leukozyten dringend empfehlenswert. Dieser Weg ist bereits in der Bearbeitung der Blutprobe einer Schwangeren integriert (siehe **Abb. 4:** „bei Bedarf Extraktion der maternalen DNA“), indem eine Probe der mütterlichen Leukozyten zurückgestellt wird.

Die bisherigen Ergebnisse bei Untersuchungen an mehreren hunderttausend Schwangerschaften belegen die Leistungsfähigkeit molekulargenetischer Analytik zur pränatalen Diagnostik des fetalen RhD-Status aus dem mütterlichen Blut. Bei sachgerechter Prä-Analytik und kompetenter Analytik⁴¹ gelingt es, den kindlichen RhD-Status sehr zuverlässig mit einer Sensitivität von 99,9 % und einer Spezifität von 99,1 % vorherzusagen und so die RhD-Prophylaxe auf den notwendigen Einsatz zu begrenzen.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Andrea Döscher
Laborleitung Forschung und Entwicklung,
Institut Bremen-Oldenburg,
DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH
Andrea.Doescher@bsd-nstob.de



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Facharzt für Pharmakologie
thmyorck@gmx.net

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

DRK-Blutspende in Deutschland setzt zunehmend auf Online-Terminreservierung

Im Rahmen der Corona-Krise rollten die DRK-Blutspendedienste in Deutschland zunehmend die Online-Terminreservierung für die Blutspende aus. Blutspender können sich so einfach über die Websites ihres Blutspendedienstes oder über die Blutspende-App einen Termin für ihre nächste Spende buchen. Dadurch kann das Spenderaufkommen in den Blutspendezentren und auf mobilen Terminen besser angesteuert werden, um vor allem jetzt in der Corona-Krise auch die hygienischen Vorgaben und Abläufe einhalten zu können. Das Feedback der Spenderinnen und Spender ist dabei eindeutig: „Bitte behaltet die Terminreservierung auch nach Corona bei.“

Denn von der Terminreservierung profitieren alle Seiten – für die Spenderinnen und Spender ist so der pünktliche und schnelle Ablauf einer Blutspende gesichert und für die Blutspendedienste ergibt sich eine deutlich bessere Planbarkeit. Auch alle Mitarbeitenden profitieren, da spontane Warteschlangen und Ungeduld bei den Wartenden so der Vergangenheit angehören.

Dabei ist es wichtig, dass dies für den Spender so einfach wie möglich ist. Der Spender kann sich einfach mit wenigen Klicks seinen Wunschtermin aussuchen und über die Blutspende-App direkt buchen. Nach der Buchung erhält der Spender eine kurze Bestätigung und wird einen Tag vorher per E-Mail oder SMS an seinen Spendertermin erinnert.

Die Terminreservierungssysteme sind an die verschiedenen Blutbanksysteme der Blutspendedienste angeschlossen, so dass die Buchung des Spenders immer auf Basis seiner Spenderdaten geschieht und das System evtl. Rückstellungen oder Sperren berücksichtigen kann.

EINFÜHRUNG DER TERMINRESERVIERUNG AM BEISPIEL DER BUNDESLÄNDER NORDRHEIN-WESTFALEN, RHEINLAND-PFALZ UND SAARLAND:

- Der DRK-Blutspendedienst West hat seine ersten öffentlichen Blutspendetermine bereits im April 2020 mit Terminreservierung durchgeführt
- Anfang Juni 2020 startete der „Soft-Rollout“ in allen Zentren
- Zum Ende des Jahres 2020 wurden bereits über 60 Prozent aller öffentlichen Termine mit Terminreservierung durchgeführt
- Aus den Erfahrungen des Jahres 2020 folgte dann die Entscheidung, dass ab dem 01.01.2021 alle öffentlichen Termine des BSD West mit Terminreservierung durchgeführt werden
- Im Januar und Februar 2021 hat der BSD West eine „Ausbuchungs-Quote“ (vergebene Spendemöglichkeiten je Termin) von rund 91,5 Prozent erreicht

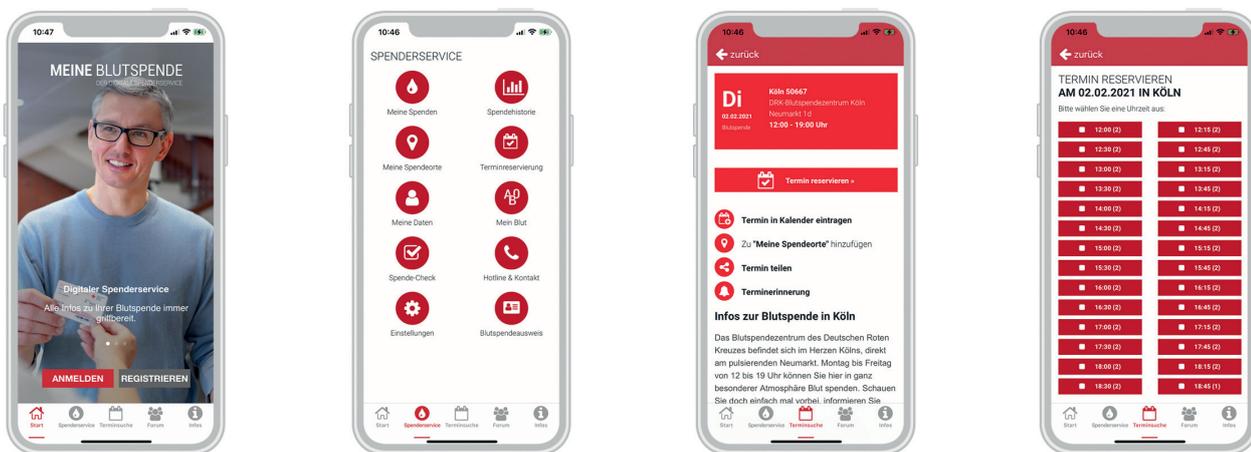


Abbildung 1: Screenshots aus der Blutspende-App

Neben der Software steht weiterhin der Mensch und damit die Spenderinnen und Spender im Mittelpunkt. Um die neuen Abläufe und Prozesse auf jedem Termin zu begleiten und behutsam einzuführen entschied sich der BSD West zum begleitenden Konzept der ehrenamtlichen Lotsinnen und Lotsen für die Blutspende, die durch die lokalen Rotkreuz-Partner gestellt werden. Diese empfangen die Spender schon im Eingang des Terminlokals, überprüfen die Reservierung, trennen registrierte und nicht registrierte Spender und kümmern sich um die richtige Koordination vor Ort.

„Seit dem Start der Terminreservierung und dem begleitenden Konzept für die Lotsinnen und Lotsen haben wir über 40 Veranstaltungen durchgeführt und hier rund 700 ehrenamtliche Teilnehmerinnen und Teilnehmer geschult und zu Lotsen für die Blutspende ausgebildet“, kommentiert Thomas Herzfeld, Bereichsleiter Öffentlichkeitsarbeit des DRK-Blutspendedienst West. „Die Terminreservierung schafft ganz neue Möglichkeiten für Blutspendedienste und Spenderinnen und Spender und zeigt uns auch auf, wie wichtig es ist, die Möglichkeiten, die sich uns im Rahmen der Digitalisierung bieten konsequent zum Vorteil für Spenderinnen und Spender zu nutzen.“



Abbildung 2: Eine Blutspende-Lotsin

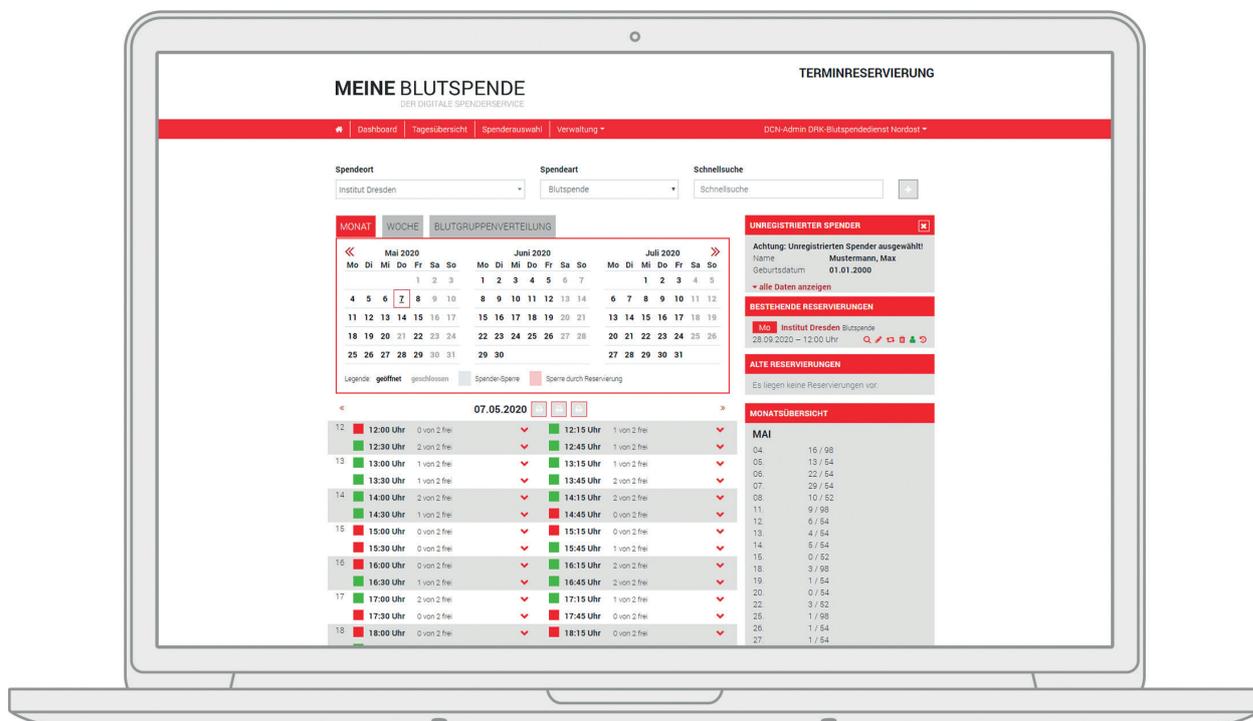


Abbildung 3: Buchungsübersicht

2020 haben bereits mehr als 1,3 Mio. Spender ihren Termin für die nächste Blutspende online vorab reserviert – in 2021 werden dies vermutlich deutschlandweit über vier Mio. Spender nutzen.

Thomas Herzfeld
Bereichsleiter Öffentlichkeitsarbeit, DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH

Die Autoren



Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul leitet das Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH (ZKT) in Tübingen als Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer seit Februar 2016. Im Jahr 2007 promovierte er zum Doktor der Humanmedizin am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Zuvor war er als Assistenzarzt im Bereich der Plastischen Chirurgie, der Klinischen Hämostaseologie sowie Klinischen Immunologie und Transfusionsmedizin von 2004 bis 2007 in Damaskus, im Saarland und in Gießen tätig. Nach einem einjährigen Auslandsforschungsaufenthalt in Milwaukee / USA übernahm Professor Bakchoul von 2009–2011 die Leitung des Thrombozytenlabors am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums in Gießen und Marburg. Der Abschluß zum „Facharzt für Transfusionsmedizin“ folgte. 2012 wurde er nach Greifswald auf eine W1-Professur berufen. Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin in Greifswald leitete er von 2012 bis 2016 auch das HLA- und Thrombozytenlabor. Ende 2015 habilitierte Professor Bakchoul sich im Fach Transfusionsmedizin und absolvierte die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 2017 hat er eine Professur an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen. Mehrfache Preise und Auszeichnungen kennzeichnen seinen Weg ebenso wie verschiedene Positionen und Mitgliedschaften in namhaften Verbänden und Gesellschaften seines Fachbereiches. Prof. Dr. Tamam Bakchoul ist Jahrgang 1978, verheiratet und hat drei Kinder. Er wohnt mit seiner Familie in Tübingen.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gemeinnützige GmbH (ZKT), Tamam.Bakchoul@med.uni-tuebingen.de



Dr. rer. nat. Andrea Döscher

ist seit 1995 Mitarbeiterin des DRK-Blutspendedienstes NSTOB am Institut Oldenburg. Zuvor hat sie den Diplom-Studiengang Biologie absolviert. Im Jahr 2005 übernahm sie die Laborleitung des Bereichs Forschung und Entwicklung. Ihre Schwerpunkte sind seither die Sequenzierung von Blutgruppen, Thrombozytenfunktions-Untersuchungen, Untersuchung mitochondrialer DNA und die Pränatale Genotypisierung aus Fruchtwasser und Amnionzellen. Seit 1998 widmet Frau Dr. Döscher sich der pränatalen RHD-Genotypisierung aus dem Blut der Mutter.

DRK-Blutspendedienst NSTOB, Institut Bremen-Oldenburg, Abteilung Forschung und Entwicklung, Andrea.Doescher@bsd-nstob.de



Dr. med. Sigrid Enkel

Dr. med. Sigrid Enkel arbeitet seit 1988 am heutigen Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH, der früheren Abteilung Transfusionsmedizin mit Blutbank des Universitätsklinikums Tübingen (UKT). Nach ihrer Facharztweiterbildung in der Transfusionsmedizin (1996) leitet sie seit 2004 das immunhämatologische Labor. Frau Dr. Enkel ist als Leitende Oberärztin am Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen und als stellvertretende Institutsleiterin des IKET am Universitätsklinikum Tübingen tätig. Zudem ist sie Leiterin der Qualitätskontrolle, Sachkundige Person und stellvertretende Stufenplanbeauftragte.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gemeinnützige GmbH (ZKT), Sigrid.Enkel@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Christian Faber

Herr Dr. Christian Faber ist seit April 2017 Ärztlicher Direktor des Zentrums für Transfusionsmedizin beim DRK-Blutspendedienst West. Er verantwortet in dieser Funktion die Durchführung von Blutspendeterminen in den Regierungsbezirken Münster und Detmold sowie die Versorgung der Krankenhäuser in der Region mit Blutpräparaten. Dr. Faber hat in Lübeck Medizin studiert und parallel ein Fernstudium in BWL und Informatik absolviert. 2007 wechselte er für die Ausbildung zum Facharzt für Transfusionsmedizin ins Herz- und Diabeteszentrum (HDZ) NRW nach Bad Oeynhausen. Im HDZ hat er unter anderem Patienten nach Herzoperationen intensivmedizinisch betreut.

Als engagierter Notarzt übernimmt Dr. Faber gelegentlich weiterhin Einsätze am Wochenende, weil er die Teamarbeit schätzt und ihm die Hilfe für Menschen in unvorhersehbaren Situationen wichtig ist.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster, c.faber@bsdwest.de



Dr. med. Carlos Jiménez Klingberg

ist Facharzt für Transfusionsmedizin und für Innere Medizin und hat bei der DRK-BSD West gGmbH die Leitung des Zentralbereichs Stammzelle inne. Herr Jiménez Klingberg wurde 1963 in Arnsberg geboren und hat an der Universität zu Köln Humanmedizin studiert und im Fach Innere Medizin promoviert.

Während seiner klinischen Zeit im Fachgebiet der Inneren Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie fiel ihm auf, dass gerade in dieser Disziplin häufig Blutprodukte benötigt werden. Aus diesem Grund entschloss er sich zu einer Ausbildung auch zum Facharzt für Transfusionsmedizin. An den Unikliniken Mainz, am Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn und bei der DRK-BSD West gGmbH lernte er die vielfältigen Teilaspekte des Fachgebietes kennen und übernahm zunehmend AMG-rechtliche Funktionen.

Im Rahmen seiner Dissertation beschäftigte sich Herr Jiménez Klingberg mit Aphereseverfahren und war an der Entwicklung eines extrakorporalen Immunadsorptionsverfahrens beteiligt. In Bonn stieß er zu der sich bildenden „Stammzellgruppe“ und engagierte sich in einem gemeinsamen Projekt mit der Klinik für Innere Medizin und der Klinik für Frauenheilkunde wesentlich an der Etablierung dieses Verfahrens zur Behandlung autologer Patienten. Seit November 2015 ist er bei der DRK-BSD West gGmbH für die Gewinnung allogener und autologer Stammzellprodukte aus Knochenmark und PBSC-Apherese verantwortlich.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentralbereich Stammzelle, c.jimenez@bsdwest.de



Dr. med. Markus M. Müller

Dr. med. Markus M. Müller ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und als Ärztlicher Direktor und Institutsdirektor am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Kassel beschäftigt.

Nach dem Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Ulm im Fachbereich Innere Medizin – Hämostaseologie / Hämatologie und internistische Onkologie begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit den Schwerpunkten Hämostaseologie und Hämatologie an der

Universitätsklinik Ulm unter Prof. Dr. med. Hermann Heimpel. Er wechselte dann als Projektleiter für klinische Forschung zu einem global tätigen forschenden Arzneimittelunternehmen und leitete dort zwei Forschungsbereiche. Von 2001 bis Ende 2019 war er am Institut in Frankfurt beschäftigt. Von 2011 bis 2020 leitete er als Oberarzt die Abteilung Blutentnahme am Institut Frankfurt. Das Fortbildungs- und Schulungsangebot „Transfusionsmedizin“ für externe Kliniken wurde von ihm aufgebaut und geleitet. Als leitender Arzt war er auch für die immunhämatologische Diagnostik und die Blutdepots an externen Kliniken verantwortlich und betreut weiterhin Krankenhäuser als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie. Er war darüber hinaus Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender, beschäftigt sich wissenschaftlich mit Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten und publizierte zusammen mit Kollegen Buchbeiträge und wissenschaftliche Übersichtsarbeiten auf den Gebieten der Hämostaseologie und der Transfusionsmedizin. In den letzten Jahren sind die klinische Transfusionsmedizin und das Patient Blood Management (PBM) Forschungsschwerpunkte von Dr. Müller.

Seit Januar 2020 leitet Dr. Müller als Ärztlicher Direktor und Institutsdirektor das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) in Kassel des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) Kassel, m.mueller@blutspende.de



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Pharmakologie. Nach einem Studium der Chemie und der Medizin arbeitete er als Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie in der präklinischen und klinischen Entwicklung von Antithrombotika und Fibrinolytika in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland und in den USA. Im Rahmen seiner Weiterbildung zum Facharzt für Transfusionsmedizin entwickelte er Verfahren zur Charakterisierung der molekularen Grundlagen von Blutgruppensystemen, der Pränataldiagnostik und der Diagnostik und Therapie mit Thrombozyten. Nach der Habilitation in Transfusionsmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leitung der Gerinnungsambulanz einer Klinik der Charité folgte die Tätigkeit in Springe mit dem Schwerpunkt der Entwicklung von Verfahren zur Pathogenreduktion bei Blutprodukten. Er ist seit acht Jahren erster Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner e.V. (BDT). Er arbeitet seit mehreren Jahren im Arbeitskreis Blut mit.

*Facharzt für Transfusionsmedizin, Facharzt für Pharmakologie
thmyorck@gmx.net*



Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau

Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau ist Fachärztin für Transfusionsmedizin (2002). Nach dem Humanmedizinstudium in Ulm (1990–1997) arbeitete Frau Nowak-Harnau in der Transfusionsmedizin in Ulm (1997–2002) und vervollständigte zwischenzeitlich ihre Facharztweiterbildung durch ihre Ausbildung in der Hämatologie-Onkologie 1999–2001 im Franziskus Hospital in Bielefeld (Prof. Weh). Von 2003–2014 war Frau Nowak-Harnau als Fachärztin im Katharinenhospital in Stuttgart tätig. Frau Nowak-Harnau ist seit 2015 als Oberärztin und Leiterin der Entnahme- und Herstellung am Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH tätig.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gemeinnützige GmbH (ZKT), Stefanie.Nowak-Harnau@med.uni-tuebingen.de



Prof. Dr. med. Ulrich Sachs

Prof. Dr. med. Ulrich Sachs ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Laboratoriumsmedizin mit den Zusatzbezeichnungen Hämostaseologie und Ärztliches Qualitätsmanagement. Er leitet seit 2020 die Sektion Hämostaseologie des Universitätsklinikums Gießen, in der die Gerinnungsambulanzen für Erwachsene und Kinder, das Hämophilie-Zentrum und die diagnostischen Laboratorien zusammengefasst sind. Seine Arbeitsschwerpunkte sind neben der klinischen Hämostaseologie insbesondere antikörpervermittelte Störungen der Blutgerinnung.

Gerinnungsambulanz – Hämophiliezentrum – Gerinnungslabor – Thrombozytenlabor, Universitätsklinikum Gießen, ulrich.sachs@med.uni-giessen.de



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner

PD Dr. med. Franz F. Wagner ist als Hauptabteilungsleiter am Institut Springe des DRK-Blutspendedienstes NSTOB verantwortlich für die Labordiagnostik am Institut Springe, einschließlich der Labordiagnostik aller Blutspenden im Bereich des DRK-Blutspendedienstes NSTOB, zugleich ist er Stufenplanbeauftragter und stellvertretende sachkundige Person für das Institut Springe. Herr Dr. Wagner ist seit mehr als 15 Jahren im Fach der Transfusionsmedizin tätig, er ist derzeit Leiter der Sektion Immunhämatologie und -genetik der DGTI und wissenschaftlicher Leiter von immunhämatologischen Ringversuchen bei INSTAND. Während seiner Zeit in Ulm hat er sich intensiv mit der molekularen Grundlage der Rhesus-Blutgruppe beschäftigt und unter anderem die Ursache des „weak D“-Phänotyps und die Struktur des Rhesus-Lokus aufgeklärt. Seit 2003 beschäftigt er sich wissenschaftlich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung von Genotypisierungsmethoden im Bereich der Blutgruppendiagnostik.

DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH, Institut Springe, franz.wagner@bsd-nstob.de



PD Dr. med. Thomas Zeiler

Priv. Doz. Dr. med. Thomas Zeiler ist seit 1.8.2013 Ärztlicher Geschäftsführer der DRK-Blutspendedienst West gGmbH und leitet seit dem 1.1.2007 als Ärztlicher Direktor das Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid des DRK-Blutspendedienstes West.

Nach dem Studium der Humanmedizin an der LMU München begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie / Onkologie an der Freien Universität Berlin unter Prof. Dr. Dieter Huhn. Er war gleichzeitig stets auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin tätig und promovierte 1989 unter Prof. Dr. R. Eckstein. 1994 wechselte er als Oberarzt an das Institut für Transfusionsmedizin der Universität Marburg, wo er sich unter Prof. Dr. V. Kretschmer im Jahr 2003 habilitierte. T. Zeiler ist Facharzt für Transfusionsmedizin und führt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

DRK-Blutspendedienst West gGmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid, t.zeiler@bsdwest.de

Leser fragen –
Experten antworten!

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ihre Fragen leitet das Redaktionsteam an die Experten weiter.
Veröffentlichte Anfragen werden anonymisiert.

● Ihre Frage: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ich möchte die Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren!
**Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar kostenlos
an die folgende Adresse:**



Name: _____
Vorname: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____
Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

● Dieses Thema/diese Themen würde(n) mich interessieren. Bitte berichten Sie darüber!*

● Der Artikel _____ in Ausgabe _____
hat mir sehr gut gefallen, bitte mehr zu diesem Thema!

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

**Bitte haben Sie Verständnis, dass bei der Fülle an Rückmeldungen die geäußerten Wünsche kanalisiert werden müssen! Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Leser fragen – Experten antworten!

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



Abo- und Redaktionservice

Die Zeitschrift „hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin“ ist das Fachmagazin der DRK-Blutspendedienste mit aktuellen Fachbeiträgen rund um die Themen Blut, Blutpräparate und deren Anwendung.

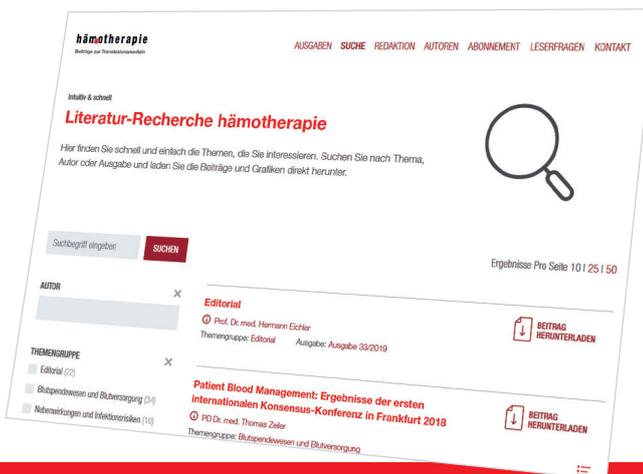


Service-Postkarten

Nutzen Sie unsere heraustrennbaren Service-Postkarten für Ihre Fragen oder Themenvorschläge an unser Experten-Team, für ein **kostenloses Abo** der Zeitschrift „hämotherapie“ oder für eine Änderung Ihrer Adresse, an die wir die „hämotherapie“ versenden.

Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter www.drk-haemotherapie.de



Redaktionservice

Auf die Fragen, die sich in Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben, erhalten Sie von uns eine Antwort!

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

und räumen Ihnen – je nach Bedarf – in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie“ ausreichend Platz für die Beantwortung ein. Vorab erhalten Sie persönlich eine schriftliche Antwort unserer Experten.

Senden Sie uns Ihre Fragen mit der Service-Postkarte oder über unser Leserservice-Formular im Internet:

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

ISSN 1612-5592	(Ausg. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausg. Bayern)
ISSN 1612-5614	(Ausg. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622	(Ausg. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630	(Ausg. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606	(Ausg. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657	(Ausg. Berlin, Brandenburg, Sachsen)

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

Und so geht's: Einfach auf www.drk-haemotherapie.de Ihre E-Mail-Adresse für das digitale Abonnement eintragen und Sie erhalten direkt und kostenlos die neue Ausgabe der hämotherapie per E-Mail!



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF