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 Kompendium 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 and 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 zugrundeliegenden 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 organoder 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 breiteren 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 Fibringen/I 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 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 coaglopathy 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 coaglopathy 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 Heparininduzierten 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 Heparinhaltigem PPSB unproblematisch sein. Die Verwendung einer Heparin-freien Präparation ist bei unmittelbarer Verfügbarkeit sicher nicht falsch.

PPSB bei Blutungen unter direkten oralen Antikoagulanzien (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 [Arachchillage DRJ et al, Br J Haematol 2019;184:808-816].

PPSB bei Patienten mit disseminierter Intravasalgerinnung (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." 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 Leitlilien 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.

Der Autor



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

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