



B U N D E S Ä R Z T E K A M M E R
(ARBEITSGEMEINSCHAFT DER DEUTSCHEN ÄRZTEKAMMERN)

Stand 05.09.2002

**LEITLINIEN ZUR THERAPIE MIT BLUTKOMPONENTEN
UND PLASMADERIVATEN**
2. überarbeitete Auflage

Herausgegeben von:

Vorstand und Wissenschaftlichem Beirat
der Bundesärztekammer

Internetfassung Stand September 2002

Die Drucklegung dieser Broschüre wurde finanziert vom Bundesministerium für Gesundheit.

Köln, im April 2001

Nachdruck, Übersetzung oder photomechanische Vervielfältigung, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, ist nur nach vorheriger Genehmigung durch die Bundesärztekammer zulässig.

Gesamtherstellung: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln 2001

LEITLINIEN ZUR THERAPIE MIT BLUTKOMPONENTEN UND PLASMADERIVATEN

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
Vorwort zur Revision 2002	2
Vorwort	3
Kapitel 1 Erythrozytenkonzentrate	5
Kapitel 2 Thrombozytenkonzentrate	25
Kapitel 3 Granulozytenkonzentrate	45
Kapitel 4 Gefrorenes Frischplasma	57
Kapitel 5 Humanalbumin	75
Kapitel 6 PPSB, Faktor VII-Konzentrate	93
Kapitel 6A Protein C-Konzentrat	112a
Kapitel 7 Faktor VIII-Konzentrate, Faktor VIII /vWF-Konzentrate, Faktor IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate, rekombinanter-Faktor VIIa	113
Kapitel 8 Fibrinogen, Faktor XIII-Konzentrate, Fibrinkleber	139
Kapitel 9 Antithrombin	151
Kapitel 10 C 1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat	165
Kapitel 11 Humane Immunglobuline	179

Kapitel 12	Autologe Hämotherapie	207
Kapitel 13	Unerwünschte Wirkungen	225

Vorwort zur Revision 2002

Nach Erscheinen der 2. Auflage dieser Leitlinien und deren englischer Übersetzung Anfang 2002 wird im Oktober 2002 die Revision 2002 in das Internet eingestellt (<http://www.baek.de>). Sie steht dort wie bisher allen Ärzten und anderen Interessenten kostenlos zur Verfügung.

Auf einen Neudruck dieser Leitlinien konnte verzichtet werden, da sich die wenigen Änderungen auf unumgänglich notwendige Anpassungen an den Stand von Wissenschaft und Technik in den Kapiteln 1, 4, 6, 7, 11 und 12 beschränken. Nicht mehr zugelassene oder nicht mehr hergestellte Präparate (nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate – Kapitel 1; porcines Faktor VIII-Konzentrat – Kapitel 7; Rubella-Hyperimmunglobulin – Kapitel 11) wurden aus den Texten entfernt. Nach Kapitel 6 wurde ein Kapitel 6 A über das nun in hochgereinigter Form vorliegende Protein C und seine Indikationen eingefügt (H. Trobisch, H. Rott). Das Kapitel 13 – unerwünschte Wirkungen von Blutprodukten – ist grundlegend überarbeitet worden, ohne inhaltliche Änderungen vorzunehmen (G. Bein, U. Sachs). Die nächste Revision dieser Leitlinien soll 2003 erscheinen. Die Mitglieder des Arbeitskreises nehmen Kritik und Änderungsvorschläge jederzeit gerne entgegen.

Prof. Dr. med. J.-D. Hoppe
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Prof. Dr. med. H. Deicher
Vorsitzender der Arbeitsgruppe des
Wissenschaftlichen Beirates

Vorwort

Mit der 2. Auflage der von einem Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer erarbeiteten „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ verfolgt die Bundesärztekammer das Ziel, der Ärzteschaft in übersichtlicher Form Handlungsanleitungen für einen kritisch reflektierten Einsatz von aus Blut gewonnenen Produkten an die Hand zu geben. Gerade weil deren Gewinnung die Bereitschaft vieler Menschen zur Blutspende voraussetzt, ist ein verantwortungsbewusster und überlegter Umgang mit Blutprodukten – eine moderne *Transfusion nach Maß* – unerlässlich. Dazu sollen die vorliegenden Leitlinien beitragen.

Bei der Erarbeitung ist deutlich geworden, dass auch Indikationen und Dosierungen für die ältesten und am häufigsten eingesetzten Blutprodukte vielfach der Empirie entspringen, richtungsweisende Ergebnisse prospektiver klinischer Studien dagegen fehlen. Der Arbeitskreis hat sich um so mehr verpflichtet gesehen, aus tradiertem klinischem Wissen abgeleitete Behandlungsgrundsätze und Dosierungsangaben nach dem Stande der Wissenschaft kritisch zu prüfen und ggf. zu revidieren.

Die Drucklegung der 2. Auflage dieser Leitlinien wurde dankenswerter Weise vom Bundesministerium für Gesundheit finanziert. Der Text ist auch im Internet unter www.bundesaerztekammer.de zugänglich.

Zusammen mit den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ stellen diese Leitlinien ein Regelwerk dar, von dem Herausgeber und Autoren hoffen, dass es dem Nutzen und dem Schutz des Patienten vor vermeidbaren Risiken dient und dass es sich in der täglichen Praxis am Krankenbett, aber auch in der Hand von Transfusionsverantwortlichen bewährt. Anmerkungen und Verbesserungsverschlüsse sind stets willkommen.

Prof. Dr. med. J.-D. Hoppe
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages

Prof. Dr. med. K.-Fr. Sewing
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Beirats der Bundesärztekammer

1. ERYTHROZYTENKONZENTRATE

- 1.1. Herstellung
 - 1.1.1. Präparate
 - 1.1.1.1. Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung
 - 1.1.1.2. Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.1.1.3. Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.1.1.4. Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.1.2. Qualitätskriterien
 - 1.2. Wirksame Bestandteile
 - 1.3. Physiologische Funktion
 - 1.4. Lagerung und Verwendbarkeit
 - 1.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 1.5.1. Indikationen
 - 1.5.1.1. Allgemeine Grundsätze
 - 1.5.1.2. Akuter Blutverlust
 - 1.5.1.3. Chronische Anämien
 - 1.5.2. Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate
 - 1.5.2.1. Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.5.2.2. Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.5.2.3. Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.5.2.4. Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat
 - 1.5.3. Auswahl und Dosierung von Erythrozytenkonzentrat
 - 1.5.4. Art der Anwendung
 - 1.5.5. Kontraindikationen
 - 1.6. Unerwünschte Wirkungen
 - 1.7. Dokumentation
- Literatur

1. ERYTHROZYTENKONZENTRATE

Wichtiger Hinweis:

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

1.1. HERSTELLUNG

Erythrozytenkonzentrate (EK) werden aus frisch abgenommenem Vollblut oder mittels Zellseparatoren (Automaten) gewonnen. Bei der Vollblutspende werden nach Standardmethoden 450 oder 500 ml Blut eines geeigneten Blutspenders mit 63 bzw. 70 ml eines sterilen, pyrogenfreien Stabilisators in einem geschlossenen Doppel- oder Mehrfach-Blutbeutelssystem gemischt. Die gebräuchlichsten Stabilisatoren sind CPD (Citrat, Phosphat, Dextrose) und CPD mit Zusatz von Adenin (CPDA-1). Das Blut wird vor Lagerung leukozytendepletiert (3,4,5,10,18).

Die maschinelle Entnahme von Erythrozytenkonzentraten ist sowohl im Rahmen einer Multikomponentenspende (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und/oder Frischplasma) als auch selektiv durch Erythrozytapherese (1 oder 2 Konzentrate) von einem geeigneten Blutspender möglich (6,18). Die Anforderungen an den jeweiligen Blutspender (Spendedauglichkeit) sowie die Produktqualität sind in nationalen und europäischen Gesetzen und Richtlinien beschrieben (10,18).

1.1.1. Präparate

EK unterscheiden sich geringfügig im Gehalt an noch verbliebenen Thrombozyten, Plasma und additiver Lösung (Tabelle 1).

Tabelle 1: Qualitätskriterien verfügbarer EK

Präparat	Volumen (ml)	HK (%)	Gesamt-Hb (g;mmol)	Rest-Leukozyten	Restplasma (ml)	Hämolyse %
leukozyten-depletiertes EK	200-350	50-70	> 40 (>24,8 mmol)	< 1 x 10 ⁶	< 25	< 0,8
gewaschenes EK	200-300	50-75	> 36 (> 22,32 mmol)	< 1 x 10 ⁶	< 1	< 0,8
* Nur bis zum 30.09.2001 zugelassen (5)						

1.1.1.1. Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung

Zur Zeit werden folgende Filtrationstechniken zur Leukozytendepletion in funktionell geschlossenen Systemen (inline-Filtration) verwendet (6,18):

1. Das Vollblut einer einzelnen Spende wird zentrifugiert, Plasma und buffy coat werden nach Standardmethoden entfernt, anschließend die Erythrozyten filtriert und in Additivlösung resuspendiert.
2. Das Vollblut einer einzelnen Spende wird vor Zentrifugation filtriert. Nach Plasmatrennung erfolgt die Resuspension der Erythrozyten in Additivlösung.
3. Apheresepräparate werden während / oder nach der Blutgewinnung filtriert.

Durch die Leukozytendepletion werden die Qualität des Präparates verbessert, das Risiko einer Immunisierung gegen Leukozytenantigene (HLA-Antigene) stark reduziert und die Übertragung zellständiger Viren weitgehend verhindert (5). Die Haltbarkeit beträgt je nach verwendeter Additivlösung bis maximal 49 Tage bei +4° ± 2° C (10,15,18).

1.1.1.2. Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

Zur Entfernung der restlichen Plasmaproteine, Leukozyten und Thrombozyten aus leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten in additiver Lösung werden die Erythrozyten mit isotonischer Lösung im funktionell geschlossenen System mehrmals gewaschen und anschließend in isotonischer Kochsalzlösung oder Additivlösung resuspendiert. Gewaschene EK werden unverzüglich transfundiert und ggf. bis dahin bei $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ gelagert (6,10,18).

1.1.1.3. Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

Die Erythrozyten werden innerhalb von 7 Tagen nach der Spende unter Zugabe eines geeigneten Kryokonservierungsmittels (meist Glycerin) tiefgefroren und können bei Temperaturen unter -80°C mehr als 10 Jahre gelagert werden. Vor Anwendung werden die Erythrozyten aufgetaut, in einem funktionell geschlossenen System mit einer geeigneten Lösung gewaschen, resuspendiert und unverzüglich transfundiert (4,8,10,18).

Ausgewählte kryokonservierte EK mit seltenen Blutgruppen werden international in wenigen Blutbanken in begrenzter Menge für den Notfall vorgehalten.

1.1.1.4. Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat

Die mittlere Dosis der Bestrahlung liegt bei ca. 30 Gy und darf an keiner Stelle des Inhaltes des Präparates unter 25 Gy liegen.

Die Bestrahlung der EK erfolgt bis zum 14. Tag nach der Herstellung. Die Lagerung bestrahlter EK soll entsprechend der ermittelten Haltbarkeit 28 Tage nach der Blutentnahme nicht überschreiten (2,17,18).

1.1.2. Qualitätskriterien

Leukozytendepletierte EK müssen eine ausreichende Menge (mindestens 80% der Erythrozytenmasse des Vollblutes) überwiegend voll funktionsfähiger Erythrozyten enthalten (Ausnahme: Kryokonservierte EK mit einem meist höheren Erythrozytenverlust). Die Hämolyserate am Ende der Laufzeit (Dauer der zulässigen Lagerungsfähigkeit) darf 0,8% der Erythrozytenmasse nicht überschreiten. Die Wiederfindungsrate (recovery) der übertragenen Erythrozyten, gemessen 24 Stunden nach Transfusion im Kreislauf eines Patienten ohne gesteigerten Umsatz oder Verlust von Erythrozyten, muss mindestens 75% betragen (4,10,18). Die Lagerungs- und Verwendungsvorschriften müssen strikt eingehalten werden.

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

1.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

Die wirksamen Bestandteile von EK sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten. Die je nach Herstellungsverfahren unterschiedlichen Gehalte an Plasma, Thrombozyten, Stabilisator und additiver

Lösungen sowie in minimaler Konzentration freigesetztem Weichmacher aus dem Blutbeutel haben selbst keinen therapeutischen Effekt und sind für die klinische Wirksamkeit der EK ohne Bedeutung (12,15).

1.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Erythrozyten sind die Träger des Hämoglobins, das für Austausch und Transport der Atemgase in Lunge, Gewebe und Blut verantwortlich ist. Als Folge der Lagerung von Erythrozyten außerhalb des Organismus kommt es auch unter optimalen Bedingungen zu komplexen Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit als "Lagerungsschaden" bezeichnet werden (25). Diese Veränderungen geben sich unter anderem durch einen morphologischen Formwandel (z.B. Auftreten von Kugelzellen und Stechapfelformen), funktionelle Beeinträchtigungen (z.B. Abnahme des 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)-Gehalts mit Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, Verringerung der osmotischen Resistenz) und Freisetzung von Inhaltsstoffen (z.B. von Kalium, Laktatdehydrogenase, Hämoglobin) zu erkennen (12). Die lagerungsbedingten Veränderungen der Erythrozyten sind in vivo innerhalb von 48-72 Stunden reversibel (12,23). Durch Bestrahlung wird der lagerungsbedingte Kaliumaustritt zusätzlich verstärkt. Der meist verwendete Plastikweichmacher Di-2-ethylhexylphthalat (DEHP) ist nicht wasserlöslich und wird in Abhängigkeit von Lipidgehalt und Lagerzeit zum geringen Teil freigesetzt. Toxische und karzinogene Nebenwirkungen ließen sich bisher nur in Tierversuchen nach Gabe hoher Dosen feststellen (12,19).

Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz ist nach Übertragung eines EK mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes um etwa 1,0 – 1,5 g/dl (0,6 – 0,9 mmol/l) bzw. des Hämatokritwertes um etwa 3-4% zu rechnen (15). Die Überlebenszeit der Erythrozyten beträgt 110 bis 120 Tage, so dass die Eliminationsrate unter 1% pro Tag liegt. Da EK-Erythrozyten alle Altersstufen enthalten, liegt die mittlere Überlebenszeit transfundierter, kompatibler Erythrozyten bei 57,7 Tagen (15). Rechnerisch muss ein gesunder Erwachsener ca. 12 ml Erythrozyten pro Tag produzieren, um die Hämoglobinkonzentration konstant bei 10 g/dl

(6,2 mmol/l) zu halten. Beim kompletten Ausfall der Erythrozytenproduktion, wie bei einer ausgeprägten aplastischen Anämie, wird ca. 1 EK (200-250 ml) pro Woche bzw. 2 x 12 ml pro Tag transfundiert, um eine konstante Hämoglobinkonzentration bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu gewährleisten. Der Erythrozytenverbrauch ist bei fieberhaften Erkrankungen, bei Blutungsanämie und in vielen Fällen bei Splenomegalie gesteigert (15).

1.4. LAGERUNG UND VERWENDBARKEIT

EK müssen bei $+4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ in geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Temperatur soll auch während des Transports zwischen $+1$ und $+10^{\circ}\text{C}$ liegen (Kühlkette!). Bezüglich der Verwendbarkeitsdauer sind die Angaben des Herstellers auf den Etiketten der Präparate zu beachten (4,18).

1.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

1.5.1. Indikationen

1.5.1.1. Allgemeine Grundsätze

Bei jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und, falls möglich, eine kausale Therapie einzuleiten. Die Gabe von EK ist nur angezeigt, wenn solche Patienten ohne Transfusion einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, gleichwertige Therapie nicht möglich ist.

Zur Festlegung von Indikationen und/oder zur Ermittlung einer optimalen EK-Dosierung existieren nur einzelne prospektive Studien (8,11). Angaben hier oder in anderen Richt- und Leitlinien beruhen zum erheblichen Teil auf klinischer Erfahrung (1,7,10,15,18,22,24) und bedürfen der kritischen Reflexion im Einzelfall.

Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine ab-

soluten und allgemein gültigen kritischen Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen (1,7,11,21,22,24,26). Bei einer Entscheidung für eine Transfusion müssen außer Laborwerten stets

- **die Dauer, die Schwere und die Ursache der Anämie sowie**
- **die Vorgeschichte, das Alter und der klinische Zustand des Patienten**

berücksichtigt werden.

1.5.1.2. Akuter Blutverlust

Bei akutem Blutverlust, z.B. während Operationen, hat die **Aufrechterhaltung des Sollblutvolumens erste Priorität** (s. Kap. 5, 5.6.1.). Ein akuter Blutverlust von 30% des Blutvolumens lässt sich in aller Regel durch alleinige Volumengabe voll kompensieren (7,11,14,22,24,26).

Auch bei größeren Blutverlusten mit einem Absinken des Hämatokrits unter 30- % ist eine restriktive Indikationsstellung für die Gabe von EK am Platze. Patienten mit normaler Herz-Kreislauf-Funktion tolerieren i.A. einen isovolämischen Abfall des Hämatokrits bis 20% (Hämoglobinwert 7,0-6,0 g/dl = 4,3-3,7 mmol/l) ohne Zeichen einer hypoxischen Schädigung des Herzens oder anderer Organe (Gehirn, Niere, Leber). Bei Kranken mit bekannten Organschäden, insbesondere des Herzens (z.B. Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris), ist bei diesen Hämatokritwerten die Indikation zur Erythrozytentransfusion aufgrund einer individuellen Risikoabschätzung zu stellen (1,7,8,11,14).

Ein Abfall des Hämatokrits auf 15% (Hämoglobinwert 5,0-4,5 g/dl = 3,1-2,8 mmol/l) wird, insbesondere bei älteren Patienten, von der Mehrzahl der Autoren aufgrund von Einzelbeobachtungen und Analogschlüssen aus Tierversuchen als kritischer Grenzwert der absoluten Indikation zur Substitutionstherapie mit EK angesehen (7,14,22).

1.5.1.3. Chronische Anämien

Patienten mit chronischen Anämien sind meistens ausreichend an den langdauernden Hämoglobinmangel adaptiert. Falls eine kausale Therapie möglich ist, z.B. bei erythrozytären Bildungsstörungen durch Eisen-, Vi-

tamin B12-, Folsäure- oder Erythropoietinmangel, ist entsprechend zu behandeln. Die Indikation zur Gabe von EK ergibt sich immer aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes, nicht allein aus den Ergebnissen von Laboratoriumsuntersuchungen (Hb, HK, Erythrozytenzahl).

Bei Herz-Kreislauf-gesunden Patienten mit chronischen Anämien ist auch bei niedrigen Hämoglobinwerten bis zu 8,0 – 7,0 g/dl (5,0 – 4,3 mmol/l) eine Transfusion so lange nicht indiziert, wie keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome bestehen und ein rascher weiterer Hämoglobinabfall nicht zu erwarten ist.

Patienten mit einer **Anämie infolge primärer oder sekundärer Knochenmarkinsuffizienz**, bei denen eine spätere Knochenmarktransplantation nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollten grundsätzlich so wenig wie möglich transfundiert werden (s. 1.5.2. und 1.5.5.).

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

Bei der Substitutionsbehandlung bei Patienten **mit autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA) vom Wärmetyp** sind einige Besonderheiten zu beachten. Die oft auffällige “Kreuzprobe” infolge freier erythrozytärer Autoantikörper im Serum der Patienten darf nicht dazu führen, dass ihnen wegen dieser serologischen Inkompatibilität eine notwendige Transfusion vorenthalten wird. Bei lebensbedrohlichen, hämolytischen Krisen mit sehr tiefen Hämoglobinwerten kann die Gabe von EK unter entsprechender medikamentöser Therapie lebensrettend sein (20). Begleitende Alloantikörper, deren Diagnostik häufig zeitaufwendig ist, müssen berücksichtigt werden.

1.5.2. Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate

1.5.2.1. Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat

Die Übertragung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten mit Blutprodukten kann bei immunkompromittierten Patienten zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) führen (**Tabelle 2**). Bei kompatibler HLA-Konstellation, vor allem bei Blutsverwandten, kann in seltenen Fällen eine GvHR auch ohne Immunsuppression auftreten. Zellhaltige Blutprodukte, die an solche Patienten verabreicht werden, müssen deshalb mit 30 Gy bestrahlt werden, um eine GvHR zuverlässig zu verhindern (4,7,16,17).

. Be-
strahlte Blutprodukte müssen für den jeweiligen Patienten gesondert angefordert werden.

Tabelle 2: Indikationen für bestrahlte EK

- Transfusion bei Stammzell/Knochenmarktransplantation
- Transfusion vor autologer Blutstammzellentnahme
- Transfusion bei schwerem Immundefektsyndrom
- Intrauterine Transfusion
- Austauschtransfusion*
- Transfusion bei Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung bei Leukämien, malignen Lymphomen und soliden Tumoren*
- Transfusion bei M. Hodgkin*
- Transfusion bei Frühgeborenen (weniger als 37 Schwangerschaftswochen)
- Transfusion bei Neugeborenen bei Verdacht auf Immundefizienz
- bei allen gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten

* nicht gesicherte Indikationen

1.5.2.2. Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

Gewaschene EK sind nur bei Kranken indiziert, bei denen trotz Gabe von leukozytendepletierten EK in additiver Lösung Unverträglichkeitserscheinungen auftreten oder klinisch relevante Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine *nachgewiesen* wurden (s. 1.6.).

1.5.2.3. Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

Wegen der beschränkten Verfügbarkeit, der hohen Kosten und des großen logistischen Aufwands sollten kryokonservierte EK lediglich für Patienten mit komplexen Antikörpergemischen oder mit Antikörpern gegen ubiquitäre Antigene, die anders nicht versorgt werden können, verwendet werden.

1.5.3. Auswahl und Dosierung von Erythrozytenkonzentraten

Eine Voraussetzung für eine risikoarme Übertragung von EK ist deren Auswahl unter Berücksichtigung der blutgruppenserologischen Befunde. Diese umfassen die Bestimmung der AB0-Eigenschaften, des Rhesusfaktors D, den Antikörpersuchtest sowie die serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe). **Bei Mädchen sowie gebärfähigen Frauen sollten darüber hinaus die Rhesusformel und Kell berücksichtigt werden.** Unmittelbar vor der Transfusion sind vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht der AB0-Identitätstest (Bedside-Test) am Empfänger vorzunehmen und das Ergebnis schriftlich zu dokumentieren.

Gegebenenfalls müssen weitere Blutgruppenmerkmale und Antikörper bestimmt werden (18).

Da nur EK mit einem geringen Plasmaanteil verwendet werden, können sie im Bedarfsfall unter Berücksichtigung der Major-Kompatibilität im AB0-System unbedenklich wie AB0-gleiche EK übertragen werden (s. **Tabelle 3**). Bei Austauschtransfusionen an Neugeborenen infolge AB0-Inkompatibilität muss das für den Austausch herangezogene EK mit der AB0-Blutgruppe der Mutter und des Kindes kompatibel sein. Patienten mit Hämolyse durch Isoagglutinine nach AB0-inkompatibler Knochenmarktransplantation sind mit EK der Blutgruppe 0 zu transfundieren.

Tabelle 3: Blutgruppenkompatible Transfusion

Patient	Kompatible EK
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

Das Rhesus-Merkmal D ist wegen seiner starken Immunogenität stets zu berücksichtigen. Aus diesem Grund sollen Rhesus(D)-negative Empfänger kein Rhesus(D)-positives Blut erhalten. **Patienten mit einer schwachen D-Form (weak D pos. früher als D^u bezeichnet) gelten heute als Rhesus-positiv** und können mit Rhesus-positiven EK transfundiert werden. (**Aus-**

nahme: Individuen mit der D-Kategorie VI (D^{VI}), die gegen -D- Antikörper bilden können, sollten nur Rhesus (D)-negative EK erhalten.)

Wegen des Mangels an Rhesus(D)-negativem Blut lässt sich die Übertragung von Rhesus(D)-positivem Blut auf Rhesus(D)-negative, nicht immunisierte Patienten jedoch nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist (z.B. bei Massivtransfusionen) und Rhesus(D)-negatives Blut nicht sofort beschafft werden kann, oder wenn es sich um Männer oder um Frauen im nicht gebärfähigen Alter handelt. Bei Rhesus(D)-negativen Kindern sowie Frauen im gebärfähigen Alter ist die Transfusion von Rhesus(D)-positivem EK (mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen) unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist stets genau zu dokumentieren. Bei Rhesus(D)-ungleicher Transfusion ist eine serologische Nachuntersuchung 2-4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu empfehlen. Patienten, bei denen vor Transfusion ein relevanter Antikörper (z.B. Anti-D, Anti-Kell u.a.) nachgewiesen wurde, dürfen nur mit EK versorgt werden, deren Erythrozyten das korrespondierende Antigen nicht tragen, auch dann, wenn der Antikörpertiter im weiteren Verlauf abfällt und eventuell nicht mehr nachzuweisen ist. Deshalb ist es besonders wichtig, dass blutgruppenserologische Befunde dokumentiert und mitgeteilt werden.

Die Dosierung von EK richtet sich nach dem angestrebten Zweck und muss dem Grundsatz folgen "so viel wie nötig, so wenig wie möglich". **Bei Erwachsenen ist die Übertragung eines einzelnen EK grundsätzlich nicht gerechtfertigt.**

1.5.4. Art der Anwendung (18)

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

Während und nach der Transfusion ist für eine geeignete Überwachung des Patienten zu sorgen. Nach der Transfusion ist das Behältnis mit dem Restblut kontaminationssicher abzuklemmen und 24 Stunden bei $4 \pm 2^\circ \text{C}$ aufzubewahren (9,18).

Die Transfusion erfolgt in der Regel über periphere Venen, möglichst über einen eigenen venösen Zugang. Hierfür ist ein Transfusionsgerät mit Standardfilter (DIN 58360, Porengröße 170-230 μm) zu verwenden, um größere Zellaggregate oder Gerinnsel zurückzuhalten. Sogenannte Mikrofilter (Porengröße 10-40 μm) sollten nicht verwendet werden.

Die **Transfusionsgeschwindigkeit** muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Eine Hypervolämie ist zu vermeiden. Bei kreislaufstabilen Patienten mit einer hochgradigen Anämie können bei Bedarf bis zu vier EK (entsprechend etwa 1000 ml) in 3-4 Stunden übertragen werden. Bei Patienten mit einer Herz- und/oder Niereninsuffizienz ohne Blutung ist das Transfusionsvolumen pro Zeiteinheit zu begrenzen, um eine Dekompensation zu vermeiden (14,15). Die Zugabe von Elektrolytlösungen ist bei EK in Additivlösung nicht erforderlich und daher zu unterlassen.

Eine **Erwärmung** gekühlter EK (max. $+37^\circ\text{C}$) ist in der Regel **nicht erforderlich**. Ausnahmen sind Massivtransfusionen mit Zufuhr von mehr als 50 ml EK pro Minute, bereits vor der Transfusion unterkühlte Patienten, Patienten mit einer chronischen Kälteagglutininkrankheit und hochtitrigen Kälteantikörpern, Patienten, die auf den Kältereiz durch gekühltes Blut mit einem Vasospasmus reagieren sowie Transfusionen bei Neugeborenen (13,18). Zur Bluterwärmung dürfen nur für diesen Zweck zugelassene Geräte eingesetzt werden.

Die Entnahme von Blutproben aus verschlossenen EK ist nicht erlaubt. Eröffnete EK sind innerhalb von 6 Stunden zu transfundieren.

1.5.5. Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt. Auch relative Kontraindikationen bestehen nicht, wenn die Indikationen für spezielle Erythrozytenpräparate beachtet werden.

Hinweis: Bei potentiellen Empfängern eines Knochenmarktransplantats ist die Gabe von EK des Transplantatspenders und Blutsverwandter des Empfängers oder Spenders unbedingt zu vermeiden.

1.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

1.7. DOKUMENTATION

Die Annahme nach Transport, die Transfusion sowie die anwendungsbezogenen Wirkungen und Nebenwirkungen der Blutprodukte sind lückenlos zu dokumentieren, ebenso die nicht angewendeten Blutprodukte und deren ordnungsgemäße Entsorgung. Die Einrichtung der Krankenversorgung hat sicherzustellen, dass die Daten der Dokumentation patienten- und produktbezogen genutzt werden können (§ 14 Abs. 2 TFG). Die Aufzeichnungen sind **mindestens** 15 Jahre aufzubewahren (§ 14 Abs. 3 TFG).

Die Dokumentation bei jeder Transfusion von Blutprodukten in den Patientenakten umfasst

- die Aufklärung des Patienten über die Transfusion und die Einwilligungserklärung,
- das Ergebnis der Blutgruppenbestimmung und des Antikörpersuchtests,
- das Anforderungsformular,
- bei zellulären Blutprodukten die Produktbezeichnung/Präparatenummer, den Hersteller (pharmazeutischen Unternehmer), die Blutgruppenzugehörigkeit und bei Erythrozytenpräparaten und ggf. bei Granulozytenpräparaten das Ergebnis der serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) sowie das Ergebnis des AB0-Identitätstests,

- bei Plasma (z. B. GFP, VIP) die notwendigen Angaben über Blutgruppenzugehörigkeit, den Hersteller (pharmazeutischen Unternehmer), die Produktbezeichnung/Präparatenummer, die Packungsgröße und Anzahl der verwendeten Packungen,
- bei Plasmaderivaten und bei gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen die notwendigen Angaben über Hersteller (pharmazeutischen Unternehmer), Produktbezeichnung, Chargennummer, Packungsgröße und Anzahl der verwendeten Packungen,
- Datum und Uhrzeit der Verabreichung der Blutprodukte,
- die anwendungsbezogenen Wirkungen sind durch geeignete Parameter (z. B. Hämatokrit, Thrombozytenzählung) zu dokumentieren,
- unerwünschte Wirkungen sind mit Datum und Angabe der Uhrzeit im Krankenblatt zu dokumentieren. Die Meldung unerwünschter Wirkungen ist nach geltenden Vorschriften vorzunehmen.

Auf das Votum des Arbeitskreises Blut zur chargenbezogenen Dokumentation wird verwiesen.

Wegen weiterer Einzelheiten zur Dokumentation und zum Qualitätsmanagement von Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutprodukten wird auf das Muster-Qualitätsmanagementhandbuch des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner e.V. (www.bdtev.de) sowie auf die Software Blutdepot *professional* des Deutschen Ärzte-Verlages (www.professional.de) hingewiesen.

Literatur (Kapitel 1)

1. American College of Physicians: Practice strategies for elective red cell transfusion. *Ann Intern Med.* **116**, 403-406 (1992)
2. Bäuml H, Radtke H, Haas T, Latza R, Kieseewetter H: Gamma Irradiation and Quality of Red Blood Cell Concentrates. *Infusionsther Transfusionsmed* **26**, 212-221 (1999)
3. Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien. *BAnz.* Nr. **96a** vom 5. Mai 1995
4. Bekanntmachung der Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutzubereitungen vom 01.12.1995, *BAnz.* **48**,70.
5. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 18.08.2000 über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion. *Bundesanzeiger* Nr. 174 vom 14.09.2000
6. Bux J: Herstellung von Blutkomponenten. In: Mueller-Eckhardt C. *Transfusionsmedizin*, 2. Auflage Springer Verlag Heidelberg 1996, pp 229-244,
7. Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use. Conference Proceedings, Wildbad Kreuth, Germany, 20-22 May 1999, Presidency of the European Union.
8. Carson JL, Terrin ML, Barton FB et al: A pilot randomised trial comparing symptomatic vs. haemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusions* **38**, 522-529 (1998)
9. Consensus statement on red cell transfusion. *Transfusion Medicine* **4**, 177-178 (1994)

10. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 5th edition, Council of Europe Publishing, in der jeweils gültigen Fassung
11. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* **340**, 409-417 (1999)
12. Högman CF, Meryman HT: Storage Parameters Affecting Red Blood Cell Survival and Function After Transfusion. In: *Transfusion Medicine Reviews*. **13/4**, 275-296 (1999)
13. Iserson KV, Huestis DW: Blood warming; current applications and techniques. *Transfusion* **31**, 558-571 (1991)
14. Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M, Karger R: Notfall- und Massivtransfusion. *Infusionsther Transfusionsmed* **24**, 106-113 (1997)
15. Mollison PL, Engelfriet CA, Contreras M: Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell, Oxford 1993
16. Moroff G, Luban NLC: The Irradiation of Blood and Blood Components to Prevent Graft-Versus-Host Disease: Technical Issues and Guidelines. *Transfusion Medicine Reviews* **11/1**, 15-26 (1997)
17. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA et al: Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* **39**, 128-134 (1999)
18. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut, Deutscher Ärzte-Verlag, in der jeweils gültigen Fassung
19. Rubin RJ, Ness PM: What price progress? An update on vinyl plastic blood bags. *Transfusion* **29/4**, 358-361 (1989)

20. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C: Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anemia. *Lancet*. **340**, 1515-1517 (1992)
21. Sandham JD: Complications of acute anaemia: caused by low packed-cell volume or by transfusion? *Lancet* **354**, 883-884 (1999)
22. Spahn DR, PaschT: Erythrozytensubstitution: Was ist bekannt über den kritischen Hämatokrit? *Infusionsther Transfusionsmed* **23**, 100-105 (1996)
23. Valeri CR, Hirsch NM: Restoration in vivo of erythrocyte adenosine triphosphate, 2,3-diphosphoglycerate, potassium ion, and sodium ion concentrations following the transfusion of acid-citrate-dextrose-stored human red blood cells. *J Lab Clin Med*. **73**, 722-733 (1969)
24. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT: Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med*. **116**, 393-402 (1992)
25. Wolfe LC: The membrane and the lesions of storage in preserved red cells. *Transfusion* **25/3**, 185-203, 1985
26. Zander R: Optimaler Hämatokrit 30%: Abschied von einer Illusion. *Infusionsther Transfusionsmed* **26**, 186-190 (1999)

A. Salama und H. Kiesewetter

2. THROMBOZYTENKONZENTRATE

- 2.1. Herstellung
 - 2.1.1. Präparate
 - 2.1.2. Qualitätskriterien

- 2.2. Wirksame Bestandteile

- 2.3. Physiologische Funktion

- 2.4. Lagerung und Haltbarkeit

- 2.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 2.5.1. Indikationen
 - 2.5.1.1. Thrombozytenmangel
 - 2.5.1.2. Thrombozytenfunktionsstörungen
 - 2.5.1.3. Spezielle Indikationen
 - 2.5.1.4. Indikation zur Bestrahlung von Thrombozytenkonzentraten
 - 2.5.2. Auswahl und Dosierung der Präparate
 - 2.5.3. Art der Anwendung
 - 2.5.4. Refraktärzustand
 - 2.5.5. Kontraindikationen
 - 2.5.5.1. Absolute Kontraindikationen
 - 2.5.5.2. Relative Kontraindikationen

- 2.6. Unerwünschte Wirkungen

- 2.5. Dokumentation

Literatur

2. THROMBOZYTENKONZENTRATE

Wichtiger Hinweis:

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

2.1. HERSTELLUNG

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen (19). Bei der Gewinnung von TK aus Vollblutspenden werden jeweils 450 bzw. 500 ml Blut in 63 ml bzw. 70 ml CPD- oder CPDA-1-Stabilisatorlösung aufgenommen und innerhalb von 24 Stunden durch Zentrifugation in zelluläre Bestandteile und Plasma aufgetrennt [13,17]. Durch erneute Zentrifugation des leukozyten- und thrombozytenhaltigen *buffy coats* werden die Thrombozyten angereichert. Die aus einer Vollblutspende gewonnene Menge TK entspricht je nach Herstellungsverfahren etwa 1/4 bis 1/6 der therapeutischen Dosis für einen Erwachsenen. Deshalb werden Pool-TK in der Regel durch das Zusammenführen von 4 bis 6 Einzelspender-TK oder durch ein spezielles Verfahren aus 4 bis 6 blutgruppengleichen *buffy coats* hergestellt (5,6,10). Ab 01.10.2001 ist gemäß Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 18.08.2000 für TK die Leukozytendepletion vorgeschrieben (Bundesanzeiger Nr. 174 vom 14.09.2000).

Bei der Thrombozytapherese werden durch Verwendung von maschinellen Zellseparatoren Thrombozyten von einem Spender unter Verwendung des Stabilisators ACD in einer Menge gewonnen, die etwa einer Erwachsenen-dosis entspricht.

Blutspender für Thrombozytenkonzentrate (19) dürfen vor der Spende keine die Plättchenfunktion beeinträchtigende Medikamente (s. Tab. 2.5.1.2.) eingenommen haben.

2.1.1 Präparate

Ein **Einzelspender-TK** enthält $60-80 \times 10^9$ Thrombozyten in etwa 40 bis 80 ml Plasma. Der Gehalt an Leukozyten und Erythrozyten liegt nach Einführung der Leukozytenfiltration unterhalb von 1×10^6 bzw. $0,5 \times 10^9$ pro TK.

Das **Pool-TK** enthält in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten das entsprechende Mehrfache von $60-80 \times 10^9$, in der Regel 240 bis 360×10^9 Thrombozyten. Diese sind in 200 bis 350 ml Plasma oder einer Plasmaersatz-Lösung suspendiert. Durch die Verwendung von Leukozytenfilter liegt der Gehalt an Restleukozyten unterhalb von 1×10^6 pro TK.

Das **Apherese-Thrombozytenkonzentrat** enthält in der Regel 200 bis 400×10^9 Thrombozyten eines Einzelspenders in etwa 200 bis 300 ml Plasma. Bei der Anwendung moderner Verfahren liegt der Leukozytengehalt unterhalb von 1×10^6 [14]. Diese Präparate gelten als leukozytendepletiert und müssen keiner weiteren Leukozytenfiltration unterzogen werden. Eine geringe Menge von Erythrozyten ($<3 \times 10^9$) ist vorhanden.

2.1.2 Qualitätskriterien

Thrombozytenkonzentrate müssen eine ausreichende Anzahl vitaler und funktionsfähiger Blutplättchen enthalten. Da keine einfachen und zuverlässigen Methoden zur Ex-vivo-Messung der Funktionsfähigkeit von Spenderthrombozyten zur Verfügung stehen, werden indirekte Laborprüfungen in einer Frequenz von etwa 1% der hergestellten Einheiten (mindestens 4 pro Monat) durchgeführt. Der pH-Wert muss am Ende der Lagerungszeit zwischen 6,5 und 7,4 liegen. Jedes TK muss unmittelbar vor der Transfusion vom transfundierenden Arzt einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden. Hierbei ist vor allem auf die Unversehrtheit des Blutbeutels, auf eventuelle Aggregatbildung (z.B. Gerinnsel, Agglutinate) sowie auf Verfärbungen (als möglicher Ausdruck einer bakteriellen Kontamination) zu achten. Die Sterilität der Blutprodukte wird im Rahmen der Qualitätssicherung an einer repräsentativen Anzahl TK überprüft.

2.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

Thrombozytenkonzentrate enthalten mengenmäßig angereicherte, funktionell intakte Blutplättchen von einem einzelnen oder von mehreren Blutspendern. Die Thrombozyten sind entweder in Spenderplasma oder in einer additiven Lösung mit einem Rest-Plasmagehalt von 30-40% suspendiert [5]. Die je nach Herstellungsverfahren vorhandenen Restmengen Antikoagulans, Stabilisator, additiver Lösung, freigesetzter Weichmacher als Bestandteil der Blutbeutel, Erythrozyten, Plasma und Leukozyten haben selbst keinen therapeutischen Effekt und sind für die klinische Wirkung von TK ohne Bedeutung.

2.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

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

Nach Transfusion verteilen sich die übertragenen vitalen Thrombozyten im Blut und in der Milz. Die Wiederfindungsrate (engl.: *recovery*) im peripheren Blut liegt deshalb nur bei etwa 60-70%. Die *recovery* ist bei fehlender Milz entsprechend höher bzw. bei Hypersplenismus niedriger. Eine verringerte *recovery* findet man ebenfalls bei erhöhtem Thrombozytenverbrauch (z.B. bei Sepsis, disseminierter intravasaler Gerinnung, Antikörperbildung gegen thrombozytäre Antigene) [1].

Frische, nicht aktivierte Thrombozyten eines Blutspenders lassen sich etwa 7-10 Tage im peripheren Blut von gesunden Personen nachweisen. Diese mittlere Thrombozytenlebenszeit nimmt bei Lagerung der Thrombozyten ab [15]. Sie ist bei allen Patienten mit Thrombozytopenien und/oder gesteigertem Thrombozytenverbrauch, vor allem aber beim Vorliegen von thrombozytenreaktiven Antikörpern deutlich verkürzt [1].

Die bei der Herstellung der Kunststoffbeutel verwendeten Plastikweichmacher Di-2-ethylhexylphthalat (DEHP), Butyryl-n-trihexyl-citrat (BTHC) oder Tri-(2-ethylhexyl)trimellitat (TEHTM) werden in Abhängigkeit vom

Lipidgehalt und der Lagerzeit zum geringen Teil in das Suspensionsmedium abgegeben. Toxische oder karzinogene Wirkungen dieser Verbindungen sind nur in Tierversuchen nach Gabe von hohen Dosen festgestellt worden [3]. Bei der Herstellung von Lagerbeuteln auf Polyolefinbasis wird kein Weichmacher verwendet.

2.4. LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Thrombozytenkonzentrate werden in speziellen gasdurchlässigen, sterilen Kunststoffbeuteln bei $+22 \pm 2^\circ\text{C}$ aufbewahrt. Werden bei der Herstellung geschlossene Abnahmesysteme verwendet, können TK bei gleichförmiger Bewegung bis zu 5 Tage aufbewahrt werden. Um ein optimales Transfusionsergebnis zu erzielen, ist eine möglichst kurze Lagerungsdauer anzustreben. Die Angaben des Herstellers auf dem Konservenetikett sind zu beachten. Die Transfusion sollte möglichst schnell nach Eintreffen des TK eingeleitet werden, Zwischenlagerungen bei Temperaturen $<+18^\circ\text{C}$ sind unbedingt zu vermeiden. Eröffnete Beutelsysteme dürfen nicht gelagert werden.

2.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

2.5.1. Indikationen

TK werden zur Behandlung thrombozytopenischer Blutungen und zur Blutungsprophylaxe bei thrombozytären Bildungs- oder Umsatzstörungen eingesetzt. Beide können mit einem Mangel und/oder einer Beeinträchtigung der Funktion der Blutplättchen einhergehen. Vor der Behandlung mit TK sollte die Ursache der Thrombozytopenie bzw. Thrombozytopathie geklärt werden.

Die Indikationen und Dosierungsangaben für die Therapie mit TK beruhen im Wesentlichen auf ausgedehnten klinischen Erfahrungen (7,16). Von einzelnen Ausnahmen abgesehen [18], fehlen prospektive klinische Studien zur Optimierung des Einsatzes von TK; ihre Durchführung wäre heute gerade wegen der vorliegenden Erfahrungen mit großen Schwierigkeiten verknüpft [16].

2.5.1.1. Thrombozytopenie

Die häufigste Indikation zur Thrombozytengabe ist die Thrombozytopenie bei Patienten mit einer **primären oder sekundären Knochenmarkinsuffizienz**. Thrombozytopenien treten ebenfalls auf infolge **starken Blutverlustes** und/oder **nach einer Massivtransfusion**, meistens nach einem Austausch von mehr als dem 1,5fachen des Blutvolumens.

Bei einer Thrombozytenzahl unter 50/nl stellt jede **schwerwiegende Blutung** (persistierende Blutverluste mit notwendiger Erythrozytensubstitution, Einblutungen in innere Organe, intrakranielle, intraartikuläre, intramuskuläre und retinale Blutungen) **eine zwingende Indikation zur Thrombozytentransfusion** dar (7,16).

Die Indikation zur prophylaktischen Gabe von TK bei thrombozytopenischen Patienten **ohne akute Blutung** bedarf einer differenzierten Betrachtung:

- Bei **hämostaseologisch stabilen Patienten** ohne zusätzliche Risikofaktoren steigt das Risiko einer klinisch relevanten Blutungskomplikation (außer z.B. petechiale Blutungen, Schleimhautblutungen ohne Transfusionsbedarf) erst bei Thrombozytenwerten unterhalb von 10/nl stark an [8,18]. Eine prophylaktische Thrombozytengabe ist nach den Ergebnissen neuerer Studien erst bei Unterschreitung dieses Schwellenwertes indiziert [7,16].
- Bei einem **chirurgischen Eingriff mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr**, einer **Lumbal- oder Epiduralpunktion**, einer **Organbiopsie** oder vor einer **Blutstammzellspende** sollte die Thrombozytenzahl über 50/nl liegen.
- Bei **neurochirurgischen Operationen, Eingriffen am Auge oder nach Massivtransfusionen** sind Thrombozytenzahlen über 80/nl erforderlich.

Bei **Neugeborenen** und Patienten mit zusätzlichen **Risikofaktoren**, wie z.B. Fieber, starker Thrombozytenabfall zu Beginn einer Chemotherapie, Infektionen, plasmatische Gerinnungsstörungen, sollte eine Thrombozytenzahl von über 20/nl angestrebt werden [16]. Die korrekte Messung der

Thrombozytenzahl bei niedrigen Werten muss im Rahmen der Qualitätssicherung gewährleistet sein.

Knochenmarkbiopsien sind auch bei ausgeprägter Thrombozytopenie keine Indikationen zur Thrombozytentransfusion, sofern eine adäquate Kompression der Punktionsstelle gewährleistet ist.

2.5.1.2. Thrombozytenfunktionsstörungen

Bei **erworbenen Plättchenfunktionsstörungen** (z.B. infolge einer Urämie, nach kardio-pulmonalem Bypass, unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern) sind prophylaktische Thrombozytengaben in der Regel nicht angezeigt. Da die Transfusionsindikation aber nicht von der Thrombozytenzahl abgeleitet werden kann, muss im Einzelfall bei schwerwiegenden Blutungen das klinische Bild berücksichtigt werden. Die Gabe von Antifibrinolytika, Aprotinin oder Desmopressin kann zweckmäßig sein. Gleichzeitig sind die Thrombozytenfunktion hemmende Medikamente (s. Tabelle) wenn möglich abzusetzen.

Tabelle

Auswahl von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen können
<p>1. Hemmung der Thrombozytenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Fibrinogenrezeptor-Antagonisten, bestimmte nicht-steroidale Antirheumatika) - Antibiotika (z.B. Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporine, Amphotericin B) - Künstliche Kolloide (Dextrane, hochmolekulare Hydroxyethylstärke) - Heparine und Heparinoide - Thrombolytika (vor allem Streptokinase) - Trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Valproinsäure - Lipidsenker (Clofibrat u.a.) <p>2. Verbesserung der Hämostasefunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antifibrinolytika (z.B. Tranexamsäure, Aminomethylbenzoesäure) - Aprotinin - Desmopressinacetat

2.5.1.3. Spezielle Indikationen

Die seltenen **angeborenen Thrombozytopathien bzw. –penien** (z.B. Thrombasthenia Glanzmann, Bernard-Soulier-Syndrom) zeigen oft nur eine mäßige Blutungsneigung. Deshalb sind TK-Gaben nur bei operativen Eingriffen oder bei schweren Blutungen indiziert, sonst jedoch wegen der erhöhten Gefahr der Bildung von Thrombozyten-spezifischen Antikörpern zu vermeiden [1].

Bei **Autoimmunthrombozytopenien** sind Thrombozytentransfusionen nur bei **lebensbedrohlichen** Blutungen angezeigt. Da in der Regel auch die transfundierten Thrombozyten durch zirkulierende Autoantikörper eliminiert werden können, müssen in einer solchen Situation gegebenenfalls mehrere therapeutische Einheiten (s. 2.5.2.2.) transfundiert werden.

Bei der **neonatalen bzw. fetalen Alloimmunthrombozytopenie** werden kompatible Thrombozyten von ausgewählten Blutspendern oder von der Mutter benötigt. In letzterem Fall müssen das Antikörper-haltige Plasma vor der Transfusion entfernt und die Thrombozyten in Antikörper-freiem AB-Plasma oder in einer geeigneten Elektrolytlösung suspendiert werden [11]. Bei Transfusionen zwischen Verwandten 1. Grades ist eine Bestrahlung des TK zur Vermeidung einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) indiziert.

Thrombozytentransfusionen bei **disseminierter intravasaler Gerinnung** (DIC) sind nur indiziert bei manifesten Blutungen, die auf einem Thrombozytenmangel beruhen.

Vor **elektiven chirurgischen Eingriffen** mit großen Wundflächen und der Gefahr ausgeprägter postoperativer Blutungen **sollten Medikamente**, welche die Thrombozytenfunktion hemmen (s. Tabelle), **möglichst frühzeitig** unter Berücksichtigung ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften **abgesetzt werden**. Nach Anwendung von irreversiblen Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Fibrinogenrezeptor-Antagonisten) dauert es bei Patienten mit normaler Thrombozytenzahl ohne Blutbildungsstörung 7-10 Tage, bis die physiologische Thrombozytenfunktion durch Neubildung wieder erreicht wird. Bei den übrigen Medikamenten ist ein sicherer Abstand nach Beendigung der Behandlung in der Regel nach 3-4 Halbwertzeiten (s. Rote Liste, blaue Seiten) des Medikamentes gegeben. In Notfällen ist die Anwendung von Medikamenten zur Verbesserung der Hämostasefunktion (z.B. DDAVP) zu erwägen.

2.5.1.4. Indikation zur Bestrahlung von Thrombozytenkonzentrat

Die transfusionsassoziierte GvHD ist eine seltene Komplikation, die bei immuninkompetenten Patienten und bei Blutübertragungen zwischen Verwandten ersten Grades auftreten kann (s. 1.5.2.1., Tab. 2) [1]. Zur Vermeidung müssen bei diesen Patienten alle zellulären Blutprodukte vor Transfusion mit einer mittleren Dosis von 30 Gy, mindestens 25 Gy, bestrahlt wer-

den. Die transfusionsmedizinische Abteilung muss bei Präparateanforderung auf diese Indikation hingewiesen werden.

2.5.2. Auswahl und Dosierung der Präparate

2.5.2.1. Auswahl

Die wichtigsten Alloantigene auf humanen Blutplättchen sind die AB0-Blutgruppen-Antigene, die HLA-Merkmale der Klasse I und die plättchenspezifischen Antigene (HPA) [12]. Thrombozytenkonzentrate sind deshalb möglichst unter Berücksichtigung der Kompatibilität im AB0-Blutgruppensystem anzuwenden. Bei immunisierten Patienten müssen Antikörper gegen HLA-A, -B oder -C bzw. gegen plättchenspezifische Antigene beachtet werden. Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

Liegt beim Patienten kein Hinweis auf eine Alloimmunisierung durch vorausgegangene Schwangerschaften, Transfusionen oder Transplantationen vor und besteht kein Hinweis auf ein Nicht-Ansprechen nach vorausgegangenen Thrombozytentransfusionen (Refraktärzustand, s. 2.5.4.), so genügt es, TK aufgrund ihrer **Kompatibilität im AB0-Blutgruppensystem** entsprechend den Regeln für die Erythrozytentransfusionen auszuwählen (s. 1.5.3., Tabelle 4). Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg sollte eine Transfusion von Plasma (Minor) –inkompatiblen Thrombozyten (z.B. 0 → A) vermieden werden. Bei Erwachsenen sind AB0-inkompatible Thrombozytengaben (z.B. A → 0) möglich, da diese Blutplättchen nur in seltenen Fällen beschleunigt abgebaut werden und damit zu einem höheren Bedarf führen [1]. Akute oder hämolytische Transfusionsreaktionen treten in der Regel nicht auf.

Wegen der, wenn auch meist geringen, Menge Erythrozyten im TK sollte nach Möglichkeit bei der Auswahl auch der **Rhesusfaktor D** berücksichtigt werden. Ist die Gabe von Rhesus D-positiven TK bei Rhesus D-negativen Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nicht vermeidbar, ist eine Prophylaxe mit 250-300 µg Anti-D Immunglobulin zur i.v. Applikation indiziert (s. 11.5.4.) (**Cave:** wegen Blutungsgefahr keine i.m.-Applikation!).

Zur **Vermeidung einer Immunisierung** gegen HLA-Antigene ist die Transfusion von leukozytendepletierten Präparaten (Restleukozytenzahl

<1 x 10⁶ pro therapeutischer Einheit) angezeigt. Bei **Nachweis von HLA- oder plättchenspezifischen Antikörpern** müssen TK von ausgewählten Blutspendern mittels Thrombozytapherese unter Berücksichtigung der zu vermeidenden Antigene gewonnen werden. Das therapeutische Vorgehen ist in diesem Fall frühzeitig mit der Abteilung für Transfusionsmedizin abzustimmen.

2.5.2.2. Dosierung

Die Dosierungsangaben beruhen nicht auf Ergebnissen prospektiver Studien, sondern sind lediglich aus langjährigen klinischen Erfahrungen abgeleitet (7,16,19). Algorithmen zur Berechnung einer optimalen Dosis haben sich im klinischen Alltag als wenig zweckmäßig erwiesen [11].

Grundregeln zur Dosierung:

Eine therapeutische Einheit für Erwachsene entspricht einem Apherese-TK oder einem Pool-TK aus 4-6 Einzelspender-TK und enthält 200-400 x 10⁹ Thrombozyten.

Ein Einzelspender-TK mit 60-80 x 10⁹ enthält eine ausreichende Dosis für ein Äquivalent von 15 kg KG [16].

Bei Kleinkindern und Neugeborenen sollen 10 ml TK pro kg KG transfundiert werden.

Bei allen therapeutischen und prophylaktischen Indikationen (s. 2.5.1.) wird die Therapie mit einer therapeutischen Einheit begonnen. Für einen Thrombozytenanstieg um etwa 30/nl wird bei einem Erwachsenen eine therapeutische Einheit benötigt [7]. Erfolgskriterien sind das Sistieren einer Blutung, bei prophylaktischen Thrombozytengaben das deutliche Überschreiten des Indikations-Grenzwertes (s. 2.5.1.1.). Wird dieser Grenzwert nicht erreicht, ist die Gabe weiterer therapeutischer Einheiten notwendig.

Da der Thrombozytenanstieg, das Inkrement, vom Blutvolumen des Patienten und der Anzahl übertragender Blutplättchen abhängt, wird es zur **Beurteilung der Wirksamkeit** eines Thrombozytenkonzentrates um diese Größen korrigiert:

Korrigiertes Inkrement = Inkrement (/nl) x Körperoberfläche / Anzahl transfundierter Thrombozyten ($\times 10^{11}$)

Das korrigierte Inkrement wird 1 oder 20 bis 24 Stunden nach der Thrombozytengabe gemessen. Bei frisch hergestelltem TK sollte dieses über 10 liegen. Mit fortschreitender Thrombozytenlagerung nimmt das korrigierte Inkrement um bis zu 30% ab [10]. Einen fehlenden Anstieg des korrigierten Inkrements (<5) bezeichnet man als Refraktärzustand (s. 2.5.4.). Bei ambulanten Transfusionen sollte zumindest das korrigierte 1-Stunden-Inkrement gemessen werden.

2.5.3. Art der Anwendung

Die Einleitung der Transfusion erfolgt nach Aufklärung durch den transfundierenden Arzt und schriftlicher Einwilligungserklärung des Patienten. Während und nach der Transfusion ist für eine geeignete Überwachung zu sorgen. Die Transfusion sollte langsam unter Beobachtung des Patienten begonnen werden und nach 30 min beendet sein. Die Zufuhr erfolgt in der Regel über periphere Venen. Hierfür ist ein Transfusionsgerät mit Standardfilter (DIN 58360, Porengröße 170-230 μm) zu verwenden, um größere Aggregate zurückzuhalten. Nach der Transfusion ist das Behältnis mit der restlichen Menge TK und dem Transfusionsbesteck steril abzuklemmen und 24 Stunden bei $4 \pm 2^\circ\text{C}$ aufzubewahren.

Auch bei ambulanten Patienten sollte eine Nachbeobachtung von mindestens einer Stunde erfolgen.

2.5.4. Refraktärzustand

Unter einem Refraktärzustand versteht man das wiederholte Ausbleiben eines adäquaten Erfolges von Thrombozytentransfusionen (2.5.2.). Zu einem Refraktärzustand kommt es häufig bei Patienten, die wiederholt und über eine längere Zeit mit Thrombozyten versorgt werden. Häufig sind Frauen betroffen, die durch eine vorausgegangene Schwangerschaft gegen Antigene auf Thrombozyten immunisiert wurden.

Die Ursachen eines Refraktärzustandes können **nicht-immunologischer** und **immunologischer** Art sein [1]. Ein fehlender Thrombozytenanstieg findet sich häufig bei Patienten mit Fieber, Sepsis, antibiotischer Therapie, disseminierter intravasaler Gerinnung, Splenomegalie. Auch in diesen Fällen muss zunächst eine immunologische Ursache des fehlenden Thrombozytenanstiegs ausgeschlossen werden.

Ein **immunologisch bedingter Refraktärzustand** ist Folge der Bildung von Alloantikörpern gegen HLA-Merkmale der Klasse I oder gegen plättchenspezifische Antigene [12]. Auch die Transfusion AB0-inkompatibler Thrombozyten kann zu einem fehlenden Thrombozytenanstieg führen [1]. In allen genannten Fällen liegt dem beschleunigten Abbau eine Antikörperbeladung der transfundierten Thrombozyten zu Grunde.

Die größte klinische Bedeutung haben **HLA-Antikörper**. Die Immunisierungsrate gegen diese HLA-Merkmale nach wiederholten Bluttransfusionen ist abhängig von der Zahl transfundierter Leukozyten [4]. Eine konsequente Verringerung der Kontamination mit weißen Blutzellen auf $<1 \times 10^6$ pro transfundiertem Blutzellpräparat führt zu einer signifikanten Senkung der Immunisierungsrate [21-23]. Geeignete leukozytendepletierende Verfahren sind die Leukozytenfiltration oder die Verwendung moderner Zellseparatoren [9,14]. Nach neueren Untersuchungen scheint eine Bestrahlung des Thrombozytenkonzentrates mit kurzwelligem Licht (UVB) die Immunisierungsrate [22] zu senken. Zu Beginn der Behandlung empfiehlt sich eine Untersuchung auf HLA-spezifische Antikörper und die Bestimmung der HLA-Merkmale des Patienten.

Die alleinige Gabe von Thrombozyten verursacht trotz der auf den Blutplättchen vorhandenen HLA-Antigene in der Regel keine Immunisierung. Dennoch können Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit einer vorausgegangenen Immunisierung ein Wiederauftreten von HLA-Antikörpern bewirken. Dieser **Booster-Effekt** kann durch eine Leukozytenfiltration ebenso wenig vermieden werden wie eine Immunisierung gegen plättchenspezifische Antigene [22].

Liegt bei einem Patienten ein immunologisch bedingter Refraktärzustand vor, wird versucht, einen möglichst **HLA- bzw. HPA- identischen Thrombozytenspender** zu finden. Hierzu muss der Abteilung für Transfusionsmedizin ein ausreichend großer Stamm HLA- und HPA-typisierter Spender zur Verfügung stehen [12]. Finden sich in der Spenderdatei keine passenden Spender, kann die Suche auf nahe Verwandte des Patienten erweitert werden. Gegebenenfalls müssen Thrombozytenspender überregional gesucht werden.

Hinweis:

Bei potentiellen Empfängern eines Knochenmark- oder Blutstammzell-Transplantates ist vor der Transplantation die Gabe von Thrombozytenkonzentraten des Transplantatspenders oder seiner Blutsverwandten unbedingt zu vermeiden.

Nach der Transplantation ist die Übertragung von Thrombozyten des Spenders dagegen aus immunologischer Sicht sinnvoll.

Durch Verträglichkeitsuntersuchungen zwischen dem Serum von sensibilisierten Patienten und den Leukozyten oder Thrombozyten des Spenders (**crossmatch**) werden kompatible Thrombozyten auch bei nicht vorliegender HLA-Identität ausgewählt [20]. Führt auch die Transfusion HLA-kompatibler Thrombozyten nicht zu dem gewünschten Transfusionserfolg, sind zusätzlich plättchenspezifische Antikörper auszuschließen [2].

Finden sich keine passenden Thrombozytenspender, kann versucht werden, starke Blutungen durch wiederholte Thrombozytentransfusionen zu behandeln.

2.5.5. Kontraindikationen

2.5.5.1. Absolute Kontraindikationen

Eine absolute Kontraindikation für Thrombozytentransfusionen im eigentlichen Sinne gibt es nicht.

2.5.5.2 Relative Kontraindikationen

Relative Kontraindikationen für Thrombozytentransfusionen bestehen bei **thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) und bei posttransfusioneller Purpura (PTP)**. Die Übertragung von Thrombozyten ist in diesen Fällen meist wirkungslos, und es kann zu einer Intensivierung der Thrombozytopenie mit verstärkter Blutungsneigung kommen. Die Therapie der Wahl bei PTP besteht in der Gabe von ivIG (1g IgG pro kg KG) als langsame Dauerinfusion über mehrere Tage (s. Kap. 11, 11.5.2.5.5.).

Bei **aplastischer Anämie (Panmyelopathie)** und bei Patienten mit **Leukämie vor einer möglichen Knochenmarkstransplantation** sollen ausschließlich leukozytendepletierte Blutpräparate transfundiert werden. Die Thrombozytenspende eines potentiellen Knochenmarkspenders oder von dessen nahen Verwandten ist zur Vermeidung einer Immunisierung gegen sogenannte Minor-Transplantationsantigene streng kontraindiziert.

Bei einer **Heparin-assoziierten Thrombozytopenie (HIT-II)** ist das sofortige Absetzen des Heparins therapeutisch entscheidend. Zur Antikoagulation können ein Heparinoid (Orgaran[®]) oder gentechnisch hergestelltes Hirudin verwendet werden. Durch die Gabe von frischen Thrombozyten kann es zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes kommen.

Patienten mit **bekannter Allergie gegen humane Plasmaproteine**, z.B. gegen IgA, GM, Km u.a., sollten plasmaarme und gewaschene Thrombozytenkonzentrate erhalten.

2.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

2.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

LITERATUR (Kapitel 2)

1. Benson K: Criteria for Diagnosing Refractoriness to platelet transfusions. In: Kickler TS, Herman JH (Eds.) Current issues in platelet transfusion therapy and platelet alloimmunity. AABB Press, Bethesda, 1999, pp 33-61
2. Brand A, van Leeuwen A, Eernisse JG, van Rood JJ: Platelet transfusion therapy. Optimal donor selection with the combination of lymphocytotoxicity and platelet fluorescence tests. *Blood* **51**,781-788 (1978)
3. Chawla AS, Hindberg I: Leaching of plasticizers from and surface characterization of PVC blood platelet bags. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* **19**, 761-783 (1991)
4. Claas FHJ, Smeenk RJT, Schmidt R, van Steenbrugge GJ, Eernisse JG: Alloimmunization against the MHC antigens after platelet transfusions is due to contaminating leukocytes in the platelet suspension. *Exp Hematol* **9**, 84-89 (1981)
5. Eriksson L and Högman CF: Platelet concentrates in an additive solution prepared from pooled buffy coats. 1. In vitro studies. *Vox Sang* **59**, 140-145 (1990)
6. Flegel W, Wiesneth M, Stampe D, Koerner K: Low Cytokine Contamination in Buffy Coat-derived Platelet Concentrates without Filtration. *Transfusion* **35**, 917-920 (1995)
7. Friedberg CF, Gaupp B: Platelet Transfusion: Indications, considerations, and specific clinical settings. I In: Kickler TS, Herman JH (Eds.) Current issues in platelet transfusion therapy and platelet alloimmunity. AABB Press, Bethesda, 1999, pp 1-32
8. Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* **338**;1223-1236 (1991)

9. Klüter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D: Febrile and allergic transfusion reactions after transfusion of leukocyte-poor platelet preparations. *Transfusion* **39**, 1179-1184 (1999)
10. Klüter H, Döriges I, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H: In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol* **73**, 85-89 (1996)
11. Kroll H, Kiefel V, Giers G, Kaplan C et al: Pränatale Betreuung von Feten mit Alloimmunthrombozytopenie. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* **33**, 150-155 (1996)
12. Kroll H, Kiefel V, Santoso S: Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang* **74** (suppl 2):345-354 (1998)
13. Misterek J, Müller K, Bux J, Mueller-Eckhardt C: Preparation of leukocyte-poor platelet concentrates from buffy-coats by a new type of quadruple bag. *Blut* **60**, 28-30 (1990)
14. Moog R, Müller N: White cell reduction during plateletpheresis: a comparison of three blood cell separators. *Transfusion* **39**, 572-577 (1999)
15. Murphy S: Platelet function, kinetics, and metabolism: Impact on quality, assessment, storage, and clinical use. In: McLeod BCC, Price TH, Drew MJ (Eds.) *Apheresis: Principle and practice*. AABB Presss, Bethesda 1997:123-139
16. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, Hunt BJ et al: Consensus conference on platelet transfusion. *Brit J Haematol* **101**, 609-617 (1998)
17. Pietersz RN, Reesink HW, Huijgens PC, van Oers MH: Preparation of leukocyte-poor platelet concentrates from buffy coats. IV. Clinical evaluation. *Vox Sang* **55**, 129-32 (1988)
18. Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G et al: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **337**, 1870-1875 (1997)

19. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut, Deutscher Ärzte-Verlag, in der jeweils gültigen Fassung
20. Santoso, Kiefel V, Kühn J, Mueller-Eckhardt G, Mueller-Eckhardt C: Vergleich von vier cross-match Methoden zur Vorhersage des Plätchentransfusionserfolgs. Beitr Infusionsther klin Ern **26**, 153-156 (1990)
21. Schiffer CA: Prevention of alloimmunization against platelets. Blood **77**, 1-4 (1991)
22. The trial to reduce alloimmunization to platelets study group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. N Engl J Med **337**, 1861-1869 (1997)
23. Van Marwijk Kooy M, van Prooijen HC, Moes M, Bosma-Stants I, Akkerman JWN: The use of leukocyte-depleted platelet concentrates for the prevention of refractoriness and primary HLA alloimmunization. A prospective, randomized trial. Blood **77**, 201-205 (1991)

H. Klüter, A. Salama

3. GRANULOZYTENKONZENTRATE

3.1. Herstellung

3.1.1. Qualitätskriterien

3.2. Wirksame Bestandteile

3.3. Physiologische Funktion

3.4. Lagerung und Haltbarkeit

3.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung

3.5.1. Indikationen (vorläufige Angaben)

3.5.2. Nicht gesicherte, spezielle Indikationen

3.5.3. Dosierung (vorläufige Angaben)

3.5.4. Art der Anwendung

3.5.5. Refraktärzustand

3.6. Unerwünschte Wirkungen

3.7. Dokumentation

Literatur

3. GRANULOZYTENKONZENTRATE

Wichtiger Hinweis:

Für Granulozytenkonzentrate besteht Chargendokumentationspflicht.
Herstellung und Anwendung nur im Rahmen von Studien!

3.1. HERSTELLUNG

Granulozytenkonzentrate (GK) werden durch maschinelle Apherese von gesunden Spendern gewonnen, weshalb man auch von Granulozytapheresekonzentraten spricht. Es handelt sich um gerichtete Präparate für einen bestimmten Patienten. Zur Erzielung eines ausreichenden Granulozytengehalts (1) werden die Blutspender mit Kortikosteroiden und/ oder gentechnisch hergestellten Wachstumsfaktoren für Granulozyten (r-metHuG-CSF oder r-HuG-CSF) vorbehandelt und während der Apherese dem entnommenen Blut Sedimentationsbeschleuniger (z.B. 6 % hochmolekulare Hydroxyethylstärke) zugesetzt. Letzteres beschränkt die Zahl der bei einem Spender erlaubten Granulozytapheresen auf vier pro Jahr. Da G-CSF für die Vorbehandlung von Spendern für die Granulozytapherese nicht zugelassen ist, dürfen solche Vorbehandlungen nur im Rahmen von Studien mit einem zustimmenden Votum der zuständigen Ethikkommission sowie einer Probandenversicherung für die Spender erfolgen. Derzeit wird eine solche Studie von der Sektion „Therapeutische und Präparative Hämapherese“ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie durchgeführt (2). Zur Verhinderung einer Graft-versus-host-Reaktion werden alle GK mit 30 Gy bestrahlt.

Hinsichtlich der Spendetauglichkeit wird auf die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) in der jeweils gültigen Fassung verwiesen.

3.1.1. QUALITÄTSKRITERIEN

GK müssen eine ausreichende Zahl funktionstüchtiger neutrophiler Granulozyten enthalten. Einem erwachsenen Patienten sollten mindestens $1,5 \times 10^8$ Granulozyten pro kg Körpergewicht transfundiert werden, was einem Mindestgehalt an Granulozyten für die Anwendung beim Erwachsenen von $1-2 \times 10^{10}$ Granulozyten je Präparat entspricht (3). Jedes GK ist unmittelbar vor Transfusion einer optischen Qualitätsprüfung zu unterziehen. Hierbei ist vor allem auf Unversehrtheit des Beutels, Koagelbildung, Verfärbungen und auf Hämolyse zu achten. Auffällige GK dürfen nicht transfundiert werden. Weiterhin ist die einwandfreie Beschriftung, die korrekte Zuordnung zum Patienten und das Verfallsdatum des Präparates zu kontrollieren.

3.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

Die wirksamen Bestandteile des GK sind morphologisch und funktionell intakte neutrophile Granulozyten. Die vorhandenen Restmengen an Plasma, Antikoagulans, Sedimentationsbeschleuniger, Erythrozyten, Thrombozyten und mononukleären Leukozyten sind für die antiinfektiöse Wirksamkeit ohne Bedeutung.

3.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Neutrophile Granulozyten sind wesentliche Träger der unspezifischen zellulären Abwehr. Ihre Hauptfunktion besteht in der Phagozytose und Elimination von Mikroorganismen. Durch die Vorbehandlung der Spender mit Wachstumsfaktoren für Granulozyten wird die antimikrobielle Aktivität der Granulozyten wesentlich verbessert (4). Unmittelbar nach Übertragung sammelt sich ein Teil der Granulozyten zunächst vorübergehend in der Lungenstrombahn an, so dass die transfundierten Granulozyten erst mit 1 – 2-stündiger Verspätung im peripheren Blut auftreten können, wobei die Wiederfindungsrate dort bei 30 - 50% liegt (5). Ein weiteres vorübergehendes Pooling tritt in Milz und Leber auf. Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert dosis- und empfangenabhängig erheblich und kann bei granulozytenverbrauchenden Pro-

zessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit liegt physiologischerweise bei 5 - 9 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt. Granulozyten, die durch die Vorbehandlung der Spender mit G-CSF gewonnen wurden, besitzen eine längere Halbwertszeit (6). Die transfundierten Granulozyten verlassen im Entzündungsgebiet die Blutgefäße und wandern entlang eines chemotaktischen Gradienten zum Infektionsherd, wo sie in den Körper eingedrungene Mikroorganismen phagozytieren und abtöten (7).

3.4. LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Aufgrund der autolytischen Tendenz von Granulozyten sind GK zur umgehenden Transfusion bestimmt, die innerhalb von 6 Stunden nach Herstellung erfolgen sollte. Ist eine kurzfristige Lagerung von maximal 24 Stunden unumgänglich, so sind GK bei $+22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ohne Bewegung zu lagern (2). Das Präparat darf nicht gekühlt werden.

3.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

3.5.1. Indikationen (vorläufige Angaben)

Progrediente lebensbedrohliche Infektionen bei Patienten mit schwerer Neutropenie von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten/ μl Blut trotz G-CSF-Gabe sowie optimaler antibiotischer und antimykotischer Therapie für mehr als 48 Stunden können prinzipiell eine Indikation zur Transfusion von Granulozyten darstellen. Allerdings wurde in älteren Studien der Nutzen der Granulozytentransfusion kontrovers beurteilt, wobei die Bereitstellung von Konzentraten mit einer ausreichenden Zahl an Granulozyten ein Hauptproblem darstellte (8). Das Auftreten von schwerwiegenden pulmonalen Transfusionsreaktionen führte schließlich dazu, dass Granulozytentransfusionen nur noch selten durchgeführt wurden. Mit dem Einsatz von G-CSF bei der Vorbehandlung von Spendern zur Granulozytapherese gelang es Anfang der neunziger Jahre, den Granulozytenertrag wesentlich zu steigern (9,10). Darüber hinaus verbessert G-CSF die Granulozytenfunktion (4). GK von Spendern, die mit G-CSF vorbehandelt wurden, lösten bislang keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den Empfängern aus und zeigten in Einzelfallbehandlungen und wenigen Phase-I/II-Studien einen

günstigen therapeutischen Effekt (1,9,10,13,14). Ein durch prospektive randomisierte multizentrische Studien gesicherter Wirksamkeitsnachweis liegt allerdings bislang nicht vor. Angesichts der außerordentlich hohen Spenderbelastung, bedingt durch die notwendige Gabe von G-CSF und Sedimentationsbeschleunigern, sind GK daher bis zum sicheren Wirksamkeitsnachweis nur im Rahmen von Studien anzuwenden.

Der Wert der therapeutischen wie prophylaktischen Gabe von Granulozytenkonzentraten wird derzeit in Deutschland in einer randomisierten, multizentrischen prospektiven Studie bei lebensbedrohlichen Infektionen neutropenischer Patienten erneut untersucht (16). Dabei werden folgende Indikationsstellungen überprüft:

- Die therapeutische Granulozytentransfusion bei Patienten mit einer schweren Neutropenie (< 500 neutrophile Granulozyten/ μl Blut)
 - a) mit pulmonalem Infiltrat in der protrahierten Neutropenie mit einer zu erwartenden Neutropenedauer von mindestens weiteren 5 Tagen,
 - b) mit komplizierten Infektionen, d. h. Weichteilinfekten mit einem dokumentierten Durchmesser des Entzündungsherdes von mehr als 5 cm.

Die Granulozytentransfusion soll nur bei Patienten erfolgen, die eine Neutropenie von < 500 neutrophile Granulozyten/ μl Blut aufweisen. Dabei kann die Ursache der ausgeprägten Granulozytopenie eine durchgemachte Chemotherapie mit oder ohne autologe oder allogene Stammzelltransplantation sein, oder aber die schwere Neutropenie ist im Rahmen von Virusinfektionen bzw. von allergischen, immunologischen und/oder medikamentös-toxischen Ereignissen aufgetreten.

- Die prophylaktische Transfusion bei Patienten, die im Rahmen einer früher durchgemachten Neutropenie eine gesicherte oder hochwahrscheinliche invasive pulmonale Aspergillose entwickelten und aufgrund einer erneuten Chemotherapie voraussichtlich eine erneute Neutropenedauer von mindestens 10 Tagen durchmachen werden.

Die gleichzeitige Applikation von G-CSF bei Granulozytentransfusionen kann möglicherweise die Lebensdauer der transfundierten Granulozyten durch eine verzögerte in vivo Apoptose verlängern (6).

3.5.2. Nicht gesicherte, spezielle Indikationen

Einzelberichte zeigen, dass Patienten, die an einer der seltenen angeborenen Granulozytenfunktionsstörungen wie der septischen Granulomatose leiden, bei progredienten lebensbedrohlichen Infektionen auch bei normaler absoluter Granulozytenzahl im peripheren Blut von einer Granulozytentransfusion profitieren können (17,18). Gleiches gilt für Neugeborene mit Sepsis und Neutropenie aufgrund erschöpfter Granulozytenreserve im Knochenmark (19).

3.5.3. Dosierung (vorläufige Angaben)

Nach den bislang publizierten Empfehlungen sollten mit einem Granulozytenkonzentrat minimal $1,5 - 3,5 \times 10^8$ Granulozyten/kg Körpergewicht transfundiert werden (3,15). Eine Transfusionsfrequenz von mindestens 3 Präparaten pro Woche wird empfohlen.

Die Beurteilung der Wirksamkeit einer Granulozytentransfusion erfolgt anhand klinischer Kriterien und der Bestimmung des Anstiegs der Zahl zirkulierender Granulozyten im peripheren Blut unmittelbar sowie 4 bis 8 Stunden nach Beendigung der Transfusion (Inkrement). Bei ungenügendem Transfusionserfolg, insbesondere bei prophylaktischen Transfusionen (Inkrement $< 500 \times 10^6/L$), sollte eine Alloimmunisierung des Empfängers gegen HLA- und granulozytenspezifische Antigene ausgeschlossen werden.

3.5.4. Art der Anwendung

Aufgrund der stets vorhandenen hohen Zahl an Spendererythrozyten sollten Granulozytenpräparate AB0- und Rh(D)-kompatibel sein. Eine serologische (erythrozytäre) und leukozytäre (Lymphozytotoxizitätstest) Verträglichkeitsprobe ist erforderlich. Um mögliche pulmonale Transfusionsreaktionen durch gleichzeitige Gabe von Amphotericin B zu vermeiden, ist zur GK-

Transfusion ein zeitlicher Abstand von 4 – 6 Stunden einzuhalten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte, wenn die Gabe von Rh(D)-positiven Granulozytenpräparaten unvermeidlich ist, eine Prophylaxe mit Anti-D Immunglobulin durchgeführt werden (10 µg Anti-D/ml Erythrozytensediment), um eine Immunisierung der Patienten zu vermeiden (s. Kap. 11, 11.5.4.).

Bei CMV-seronegativen Patienten sollten Granulozytenpräparate von CMV-seronegativen Spendern eingesetzt werden.

Die Granulozytentransfusion erfolgt über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter (DIN 58360, Porengröße 170-230 µm). Es wird eine Transfusionsgeschwindigkeit von 1×10^{10} Zellen pro Stunde empfohlen.

3.5.5. Refraktärzustand

Unter Refraktärzustand versteht man das wiederholte Ausbleiben eines adäquaten posttransfusionellen Granulozytenanstiegs. Die Ursachen eines Refraktärzustandes können immunologischer und nicht-immunologischer Art sein. Ein nicht immunologisch bedingter Refraktärzustand kann bedingt sein durch hohes Fieber, Sepsis, Splenomegalie, Antibiotika-Therapie und andere Ursachen. Mit einem immunologischen Refraktärzustand muss besonders bei polytransfundierten Patienten und multiparen Frauen gerechnet werden. Ursächlich kann eine Alloimmunisierung gegen HLA Klasse I-Antigene oder andere granulozytäre Antigene sein. Entsprechend sind bei einem immunologischen Refraktärzustand HLA- und/oder Granulozytenantigen-kompatible Granulozyten zu transfundieren.

3.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

3.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

Literatur (Kapitel 3)

1. Klein HG, Price TH, Strauss RG, Stroncek D: Granulocyte Transfusion Residues. In: Education Program Book of the 39th Annual Meeting of the American Society of Hematology, S. 138 - 145, 1997.
2. Multicenter-Studie "Vorbehandlung von Blutspendern mit rekombinantem G-CSF für die präparative Granulozytapherese" der Sektion "Therapeutische und Präparative Hämapherese" der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Studienleiter: PD Dr. J. Bux, Gießen.
3. Klein HG, Strauss RG, Schiffer CA: Granulocyte Transfusion Therapy. Seminars in Hematology **33**, 359-368 (1996)
4. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M: Granulocyte Colony Stimulating Factor Enhances the Phagocytic and Bactericidal Activity of Normal and Defective Human Neutrophils. J Infect Dis **163**, 579-583 (1991)
5. McCullough J, Clay M, Press C, Kline W: Granulocyte survival and localization in vivo. In: Granulocyte Serology. ASCP Press, Chicago, 1988, S. 113 - 124
6. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Montavoni A: Modulation of Granulocyte Survival and Programmed Cell Death by Cytokines and Bacterial Products. Blood **80**, 2012-2020 (1992)
7. Adkins D, Goodgold H, Hendershott L, Johnston M et al: Indium-labeled white blood cells apheresed from donors receiving G-CSF localize to sites of inflammation when infused into allogeneic bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplantation **19**, 809-812 (1997)
8. Vamvakas EC, Pineda AA: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. J Clin Apheresis **11**, 1-9 (1996)

9. Bensinger WI, Price TH, Dale DC, Appelbaum FR et al: The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* **81**, 1883-1888 (1993)
10. Caspar CB, Seger RA, Burger J, Gmür J: Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* **81**, 2866-2871 (1993)
11. Grigg AP, Roberts AW, Rauow W, Houghton S et al: Optimizing Dose and Scheduling of Filgrastim (G-CSF) for Mobilization and Collection of Peripheral Blood Progenitor Cells in Normal Volunteers. *Blood* **86**, 4437-4445 (1996)
12. Katoh M, Takada M, Nakatani N, Cho C, Umeda M: Chemotaxis and phagocytosis of the neutrophils mobilized by granulocyte colony-stimulating factor in healthy donors for granulocyte transfusions. *Am J Hematol* **49**, 96-97 (1995)
13. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, Pötschger U et al: Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone - stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* **106**, 689-696 (1999)
14. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J et al: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **95**, 3302-3309 (2000)
15. Durchführung präparativer zellulärer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilen. II. Empfehlungen zur präparativen Leuko- und Thrombozytensubstituion der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. *Infusionsther Transfuionsmed* **25**, 376-382 (1998)
16. Multicenter-Studie "Transfusion von Granulozytenkonzentraten von G-CSF stimulierten Spendern bei neutropenischen Patienten mit lebensbedrohlichen

Infektionen", Studienleiter: Prof. Dr. H. Einsele, Tübingen, Frau Dr. C. Peters, Wien und Prof. Dr. E. Thiel, Berlin.

17. Yomtovian R, Abramson J, Quie PG, Jager RM, McCullough J: Granulocyte transfusion therapy in chronic granulomatous disease. Report of a patient and review of the literature. *Transfusion* **21**, 739-743 (1981)
18. Buescher ES, Gallin JI: Leukocyte transfusions in chronic granulomatous disease: persistence of transfused leukocytes in sputum. *N Engl J Med* **307**, 800-803 (1982)
19. Cairo MS: The use of granulocyte transfusion in neonatal sepsis. *Transfus Med Rev* **4**, 14-22 (1990)

J. Bux, H. Einsele

4. GEFRORENES FRISCHPLASMA

4.1. Herstellung

4.1.1. Qualitätskriterien

4.2. Wirksame Bestandteile

4.3. Physiologische Funktion

4.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen

4.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung

4.5.1. Indikationen

4.5.2. Dosierung

4.5.3. Art der Anwendung

4.5.3.1. Notfallmaßnahmen

4.5.4. Kontraindikationen

4.5.4.1. Absolute

4.5.4.2. Relative

4.6. Unerwünschte Wirkungen

4.7. Dokumentation

Literatur

4. GEFRORENES FRISCHPLASMA

Wichtiger Hinweis:

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

4.1. HERSTELLUNG

Das gerinnungsaktive Endprodukt „Gefrorenes Frischplasma“ (GFP, häufig auch als FFP = Fresh Frozen Plasma bezeichnet) kann sowohl aus dem Blutplasma eines einzelnen Spenders, wie auch aus einem Pool von Plasmen einiger hundert Blutspender bestehen. In beiden Fällen ist die Gewinnung des primären Plasmas sowohl aus einer Vollblutspende durch Zentrifugation und Abpressen in einen Transferbeutel (ca. 200 - 250 ml), als auch durch Aphereseverfahren, z.B. durch die maschinelle Plasmapherese (ca. 600 ml im 3er-Pack à 200 ml) oder Multikomponentenspende möglich.

4.1.1. Qualitätskriterien

Für den bestmöglichen und ausgeglichenen Gehalt an Gerinnungsfaktoren und deren Inaktivatoren sollte das gewonnene Frischplasma baldmöglichst (am besten innerhalb von 6-8, jedoch nicht später als 24 Stunden) schockgefroren und nachfolgend bei mindestens -30°C gelagert werden. Um eine Aktivierung der Gerinnung beim Einfrierprozess zu vermeiden, sollten die Frischplasmen möglichst frei von Blutzellen sein (Grenzwerte: max. < 6000 Erythrozyten/ μl , < 500 Leukozyten/ μl und $< 20\ 000$ Thrombozyten/ μl).

Für die Gewährleistung einer größtmöglichen Sicherheit der Patienten vor einer Übertragung von Infektionskrankheiten müssen die Blut- und Plasmaspender bei der Spende auf das Fehlen verschiedener Infektionsmarker untersucht werden (28,30). Die Freigabe der Einzelspenderplasmen erfolgt nach einer zur Zeit sechsmonatigen Quarantänelagerung, wenn bei einer nachfolgenden Blutspende oder Blutprobe die transfusionsrelevanten Infek-

tionsmarker weiterhin beim Spender nicht nachweisbar sind (Quarantäneplasma). Poolplasma wird statt dessen nach einer kurzen Sperrlagerung vor der Abfüllung in Therapieeinheiten von ca. 200 ml einem Virusinaktivierungsschritt (Solvent-Detergent/SD-Verfahren) unterzogen. Diese Methode verhindert mit hoher Sicherheit die Übertragung von lipidumhüllten Viren, wie z.B. Hepatitis-B-, C- und HI-Viren. Da ein großer Plasmapool durch wenige mit nicht-lipidumhüllten Viren (z.B. Parvovirus B 19-, Hepatitis-A-Virus) infizierte Blutspender kontaminiert werden kann, setzen die Hersteller zu deren Ausschluss zunehmend molekulargenetische Verfahren zum Nachweis resp. Ausschluss von Virusgenomen ein.

4.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

Als gerinnungsaktiv wirksames Blutprodukt enthält das GFP bei sachge-rechter Herstellung und Lagerung im Mittel pro Milliliter je ca. 1 Einheit (E) an allen Gerinnungsfaktoren und deren Inaktivatoren, wobei in Abhän-gigkeit von den individuellen Ausgangswerten der Blut- und Plasmapender von 60 bis 140% (entsprechend 0,6 bis 1,4 E/ml) erhebliche Schwankungen vorkommen können. Als Qualitätskriterium, beispielhaft gemessen am Faktor VIII, soll das aufgetaute GFP mindestens 70% der ursprünglichen individuellen Aktivität aufweisen (3). Bei virusinaktivierten Poolplasmen ist zu berücksichtigen, dass durch die verschiedenen Verfahrensschritte ein genereller Abfall der Gerinnungsfaktoren auf bis zu 80% und ein teils noch stärkerer Abfall von verschiedenen Inaktivatoren des Gerinnungs- und Fi-brinolyse-systems (TFPI, α 2-Antiplasmin, α 1-Proteaseninhibitor, Protein S) in Kauf genommen werden muss (21,23). Diese Abweichungen und das un-terschiedliche Plasmavolumen der verwendeten Einheiten müssen beim the-rapeutischen Einsatz von GFP beachtet werden: ein GFP-Beutel mit 200 – 250 ml Plasmainhalt kann maximal 200 – 250 E enthalten, aber auch einen geringeren Gehalt an Gerinnungsfaktoren und deren Inaktivatoren aufwei-sen.

Eine Besonderheit beim Poolplasma stellt der sehr niedrige Gehalt an hochmolekularen Polymeren des Von-Willebrand-Faktors dar, was beim Plasmaaustausch von Patienten mit einer thrombotisch-thrombozytopeni-

schen Purpura (Morbus Moschcowitz) sowie bei deren Erhaltungssubstitution von Vorteil sein kann (4,24).

Die Proteinkonzentration im GFP ist abhängig von der Serumeiweißkonzentration des Blutspenders, deren Grenzwert für den Plasmapheresespende (beim GFP aus Vollblut wird dies nicht überprüft) mit mindestens 60 g/L festgelegt ist (3, 28). Bei der Flüssigkeitsbilanzierung sollte dies entsprechend berücksichtigt werden.

4.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Die hämostatisch wirksamen Bestandteile von GFP sind in Tab. 1 aufgeführt (18).

Tabelle 1: Hämostasekomponenten und Halbwertzeiten
(modif. nach: (2, 18))

Komponente	Biologische Halbwertzeit
Fibrinogen	96 - 120 h
Faktor II	48 - 60 h
Faktor V	12 - 15 h
Faktor VII	1,5 - 6 h
Faktor VIII	8 - 12 h
v. Willebrand-/Ristocetin-Co-Faktor	6 - 12 h
Faktor IX	20 - 24 h
Faktor X	24 - 48 h
Faktor XI	60 - 80 h
Faktor XII	48 - 60 h
Faktor XIII	100 - 120 h
t-PA	5 min.
Plasminogen	36 - 48 h
Antithrombin	36 h
α_2 -Antiplasmin	36 h
Protein C	1,5 - 6 h
Protein S	24 - 48 h
Tissue type plasminogen activator inhibitor (PAI-1)	-

Das GFP enthält neben der Stabilisatorlösung (insbesondere Zitrat) alle Proenzyme des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems sowie deren Inhibitoren mit unterschiedlichen biologischen Halbwertzeiten (2,18). Daher eignet sich die Gabe von GFP zur globalen Substitution aller Gerinnungsfaktoren

und Inaktivatoren nur für den kurzfristigen Einsatz, da sonst ein unphysiologisches Übergewicht einiger weniger Faktoren auftreten kann. Gleiches ist zu berücksichtigen bei der Substitution mit dem Ziel, im Patientenblut einzelne Faktoren anzuheben, für die keine speziellen Faktorenkonzentrate zur Verfügung stehen.

4.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGSGRÖSSEN

Die Inhaltsstoffe des GFP bleiben nur dann im physiologischen Konzentrationsverhältnis erhalten, wenn während der Lagerungszeit eine Mindesttemperatur von -30°C gewährleistet ist (Kühlkette!). Die jeweils empfohlene Lagerungstemperatur und Haltbarkeitsdauer ist auf den Behältnissen deklariert.

Die Volumina der einzelnen Präparate müssen auf den Etiketten deklariert sein - die Konzentrationen der Inhaltsstoffe entsprechen anhaltmäßig dem Verhältnis 1 E pro 1 ml GFP (s. a. 4.2.).

4.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

Mit GFP werden gleichzeitig nicht aktivierte Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und derer Inaktivatoren zugeführt.

Mit GFP können in selten notwendigen Fällen die Faktoren V und XI ersetzt werden, für deren Ausgleich noch keine speziellen Faktorenkonzentrate zur Verfügung stehen. In Ausnahmefällen kann bei Patienten mit akuter Blutung unter oraler Antikoagulation eine Verbesserung der Gerinnung durch GFP-Gaben versucht werden (PPSB, s. Kap. 6, 6.5.4.). **Eine rasche und klinisch effektive Normalisierung der plasmatischen Gerinnung kann mit der GFP-Therapie allerdings nicht erreicht werden**, da hierfür in Abhängigkeit vom Körpergewicht exzessive Volumengaben (meist mehr als 2-3 Liter Plasma) notwendig wären (7,22,26).

Wichtiger Hinweis:

GFP muss wegen der darin enthaltenen Isoagglutinine **AB0-Blutgruppenkompatibel verabfolgt werden**, wobei GFP mit der Blutgruppe AB infolge fehlender Isoagglutinine für alle Patienten verträglich ist. Im Notfall kann eine GFP-Therapie daher ohne Kenntnis der Blutgruppe mit AB-GFP eingeleitet werden. Nach Bestimmung der Blutgruppe beim Patienten sollte unverzüglich auf GFP anderer verträglicher Blutgruppen umgestellt werden (Vorkommen der AB-Blutgruppe < 5%!).

Verträglichkeitsschema nach AB0-Blutgruppen bei der GFP-Substitution

Patient – Blutgruppe	GFP – verträgliche Blutgruppen
A	A oder AB
B	B oder AB
0	0, A, B oder AB
AB	AB

4.5.1. Indikationen

*Zu Beginn muss darauf hingewiesen werden, dass für alle nachfolgend genannten Indikationen entsprechende kontrollierte klinische Studien fehlen, obwohl die Gabe von GFP seit mehr als 20 Jahren zum festen Bestandteil der peri- und intraoperativen sowie intensivmedizinischen Hämotherapie geworden ist. Im Gegensatz dazu wurden insbesondere **in den letzten 15 Jahren zunehmend vergleichende Studien publiziert, in denen** für die Gabe von gerinnungsaktivem GFP gegenüber einer reinen Volumenssubstitution mit Albumin oder mit künstlichen kolloidalen Lösungen **keinerlei klinische Vorteile für die mit GFP behandelten Patienten nachgewiesen werden konnten** (1,5,9,10,12,29). Obwohl diese Mängel immer wieder in den verschiedensten Expertengremien diskutiert und bestätigt worden sind, sind in den meisten Ländern die hier aufgelisteten Indikationen in den Richtlinien zur Hämotherapie weiterhin enthalten (6,11,14,17,19,20, 25,31,32).*

Aufgrund der allseits zunehmend geforderten Nutzen-Risiko-Abwägung (evidence-based medicine) auch beim Einsatz von Hämotherapeutika ist jeder Arzt dazu angehalten zu überprüfen, ob die über Jahrzehnte allein auf klinischen Erfahrungen beruhenden Therapiegewohnheiten trotz gegenteiliger Studienergebnisse im Einzelfall den Einsatz von GFP rechtfertigen (1,5,12,22,29,31,32). Dies gilt auch für das autologe GFP (s. Kap. 12, 12.2.2.), welches im Rahmen einer präoperativen Eigenblutspende gewonnen wurde (15,28).

Klinische Indikationen für den Einsatz von GFP:

- **Notfallbehandlung** bei klinisch manifester Blutungsneigung (z.B. Blutungen bei invasiven Maßnahmen in der Intensivtherapie) oder bei akuten Blutungen aufgrund einer komplexen Störung des Hämostasesystems, insbesondere bei schwerem Leberparenchymschaden mit Synthesestörung (z.B. Lebertransplantation; Asparaginasetherapie).
- Ohne studienmäßige Absicherung wird die Substitution mit GFP auch zur Anhebung von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren bei der **Verbrauchskoagulopathie (DIC) in Ergänzung zur Gabe von Antithrombin eingesetzt** (s. Kap. 9, 9.3., 9.5.1.2.). **Eine prophylaktische GFP-Gabe ist nicht indiziert.** In jedem Fall hat die Behandlung der Grunderkrankung Priorität.
- **Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie** bei polytraumatisierten Patienten mit exzessivem Blutverlust oder bei anderen intra- und perioperativ notwendigen **Massivtransfusionen**, d.h. bei einem Substitutionsbedarf von mehr als 10 Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 24 Stunden.

Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen erscheint bei diesen Indikationen die Gabe von nativem Quarantäne-GFP gegenüber dem Poolplasma von Vorteil wegen des ausgeglichenen Gehalts an Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems sowie derer Inhibitoren (4,21,23). *Prospektive Studien, die einen Nutzen der GFP-Gaben belegen, existieren jedoch für keine der beiden Präparationen.* Die wenigen Vergleichsstudien zwischen beiden Präparaten entbehren meist einer Kontrollgruppe mit nach strenger Indikationsstellung nur mit Volumenersatzlösungen behandelten Patienten (32,33).

Weitere Indikationen zur Gabe von GFP:

- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, syn. Morbus Moschcowitz): Plasmaaustausch und Erhaltungssubstitution mit GFP oder Poolplasma werden zur Zeit als Therapie der Wahl angesehen (4,24).
- Substitution bei Faktor V- oder Faktor XI-Mangel; bei letzterem kann auch der Einsatz von Desmopressin [DDAVP] eine Blutungsneigung günstig beeinflussen (13).
- Austauschtransfusion (von mehr als dem errechneten Blutvolumen des Patienten)

In seltenen Fällen kann es erforderlich sein, dass bei der Indikationsstellung zur Gabe von PPSB oder AT (s. Kap. 6 und 9) trotz wesentlich geringerer Effektivität auf die Therapie mit GFP ausgewichen werden muss, insbesondere dann, wenn beim Patienten eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT II) nachgewiesen wurde, da in PPSB- und AT-Präparationen Heparin (auch undeklariert) enthalten sein kann.

Die Gabe von GFP ist nicht angezeigt:

- als "Ersatz" von Gerinnungsfaktoren allein aufgrund erniedrigter Gerinnungsparameter im Laboratorium ohne Zeichen einer klinisch manifesten Blutungsneigung oder akuter Blutungen,
- als Volumenersatztherapie,
- an Stelle von Albumin für das Anheben des kolloidosmotischen Drucks,
- für die parenterale Ernährung,
- zur Substitution von Immunglobulinen.

4.5.2. Dosierung

Die Dosierung soll sich in erster Linie nach dem klinischen Bild (objektivierbare Blutungsneigung) richten. Die Ergebnisse gerinnungsphysiologischer Untersuchungen können zusätzlich für die Berechnung der Substitutionsmenge herangezogen werden.

Faustregel zur Dosierung von GFP:

1 ml GFP pro kg Körpergewicht erhöht den Faktoren- und Inaktivatoren-Gehalt im Patienten um etwa 1 - 2 %; näherungsweise gilt dies auch für das Anheben des „Quick“-Werts in %.

- Notfallbehandlung:
Initial 15 - 20 ml/kg KG (cave: Volumenüberlastung); weitere GFP-Gaben nach Maßgabe der klinischen Notwendigkeit unter Berücksichtigung wiederholter Kontrollen der Gerinnungsparameter.
- Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie:
Insbesondere bei Massivtransfusionen, d.h. bei Ersatz des Ein- bis Mehrfachen des Blutvolumens eines Patienten innerhalb weniger Stunden, kann die Gabe von GFP bei einer klinisch manifesten Blutungsneigung im Einzelfall notwendig werden. Die Gabe von GFP sollte nicht kontinuierlich, sondern bei Bedarf jeweils nach der Transfusion von (6-) 8 Erythrozytenkonzentraten in einer Dosierung von 3 (-4) Einheiten (600 - 800 ml) erfolgen. *Eine prophylaktische, schematische Koppelung der GFP-Substitution entsprechend der verabreichten Menge an Erythrozytenkonzentraten erbrachte in vielen Studien keine klinischen Vorteile (s. 4.5.1.).*
- Substitution bei Faktor V- und Faktor XI-Mangel:
Für die Therapie von spontanen Blutungen oder vor operativen Eingriffen sind Plasmaspiegel von mindestens 15-20% der Norm erforderlich. Entsprechend den jeweiligen biologischen Halbwertzeiten muss beim Faktor V-Mangel die notwendige Substitutionsmenge ca. alle 12 Stunden, beim Faktor XI-Mangel ca. alle 24-48 Stunden bis zum Sistieren der Blutung resp. Abschluss der primären Wundheilung wiederholt werden. Beim Faktor XI-Mangel kann alternativ auch die Gabe von Desmopressin (DDAVP) zur Besserung der Blutgerinnung beitragen (13).
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) (4,24)
Rasche Gabe von 20-30 ml GFP pro kg Körpergewicht des Patienten,

nachfolgend Austauschtransfusionen mit GFP (bevorzugt mit Poolplasma) von jeweils 3-4 Litern pro Tag. Zur Behandlung der chronische TTP werden 10 ml/kg KG GFP (Poolplasma oder auch Kryopräzipitatüberstand aus spezieller Präparation) in zwei- bis dreiwöchigen Abständen empfohlen.

- Austauschtransfusion bei Neugeborenen:
In der Regel stellt der Blutspendedienst ein mit GFP der Blutgruppe AB oder der Blutgruppe des Kindes auf einen Hämatokrit von etwa 60% eingestelltes Erythrozytenkonzentrat zur Verfügung (28). Die Menge des Austauschblutes richtet sich nach dem klinischen Bild (meist bis zum Zweifachen des Blutvolumens des Kindes).
- Austauschtransfusion bei Erwachsenen:
Aufgrund von Einzelfallberichten stellen die irrtümliche Gabe mehrerer Blutgruppen-unverträglicher Blutkonserven, die Gasbrandsepsis mit massiven Hämolysezeichen und ein besonders hoher Parasitenbefall bei der zerebralen Form der Malaria tropica sehr seltene Indikationen für den Vollblutaustausch dar. Empirisch wird ein Austausch mit Erythrozytenkonzentraten und GFP im Verhältnis wie bei der Massivtransfusion (s. 4.5.1.) empfohlen.

4.5.3. Art der Anwendung

Vor Anforderung der GFP's aus dem Blutdepot soll vom transfundierenden Arzt die Indikation nochmals überprüft werden. Zudem muss sich der Arzt von der Korrektheit der Begleitpapiere (Dokumentation der Beutel, resp. Chargennummer), von der Identität des Patienten und der Richtigkeit der angegebenen Blutgruppen (AB0-Blutgruppenverträglichkeit nach Schema, s. 4.5.) überzeugen.

GFP sollte nicht kontinuierlich, sondern rasch in einer Dosierung von jeweils 600-800 ml (z.B. jeweils nach der Gabe von (6-) 8 Erythrozytenkonzentraten oder initial zur Notfallbehandlung) transfundiert werden (16,18). Dabei muss sorgfältig auf mögliche Zeichen einer Volumenüberlastung ge-

achtet werden. Bei der Übertragung von mehr als 50 ml/Minute kann die Gabe von Kalziumpräparaten notwendig werden (Zitratgehalt der Stabilisatorlösungen).

Die tiefgefrorenen Plastikbeutel sind leicht zerbrechlich. Nach dem Auftauen muss daher der Beutel auf mögliche Undichtigkeiten überprüft werden. Das Auftauen muss rasch bei +37°C erfolgen und darf nur mit speziell dafür zugelassenen Geräten durchgeführt werden (nicht im Wasserbad wegen Gefahr der Verkeimung). Eine Überwärmung auf mehr als +40°C muss vermieden werden. Alle Proteinniederschläge müssen gelöst sein. GFP soll innerhalb kurzer Zeit nach dem Auftauen über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter (DIN 58360, Porengröße 170-230 µm) transfundiert werden. Aufgetautes GFP darf nicht wieder für Transfusionszwecke eingefroren werden.

4.5.3.1. Notfallmaßnahmen

Treten Unverträglichkeiten auf, so ist die Transfusion unverzüglich abzubrechen, der Venenzugang jedoch zu belassen und durch Infusionslösungen offenzuhalten sowie eine Behandlung nach den Regeln der Notfalltherapie einzuleiten. Bei unerwünschten Transfusionsreaktionen ist der Transfusionsbeauftragte unverzüglich zu benachrichtigen, der entsprechend geeignete Maßnahmen einleiten muss.

4.5.4. Kontraindikationen

4.5.4.1. Absolute Kontraindikationen

- Patienten mit bekannter Plasmaunverträglichkeit, insbesondere bei isoliertem IgA-Defekt mit Antikörpern gegen IgA

4.5.4.2. Relative Kontraindikationen

- kardiale Dekompensation (**cave:** Lungenoedem)
- Verbrauchskoagulopathie ohne Behandlung der Grunderkrankung

4.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

4.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

LITERATUR (Kapitel 4)

1. Barnette RE, Fish DJ, Eisenstaedt RS: Modification of fresh-frozen plasma transfusion practice through educational intervention. *Transfusion* **30**, 253-257 (1990)
2. Barthels M, und Poliwoda H: Gerinnungsanalysen, 5. Aufl., G.Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1997)
3. Bekanntmachung der Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutzubereitungen vom 01. Dezember 1995. *Bundesanzeiger* 48, Nr.70a (ausgegeben am 12.04.1996)
4. Bianco C: Choice of Human Plasma Preparations for Transfusion. *Transfus Med Rev* **13**, 84-88 (1999)
5. Boldt J, Kling D, Bormann B, Züge M et al: Hempelmann: Homologes Frischplasma in der Herzchirurgie. Mythos oder Notwendigkeit. *Anaesthesist* **38**, 353-359 (1989)
6. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfu Med* **2**, 57-63 (1992)
7. Butler AC, Tait RC: Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Reviews* **12**, 35-44 (1998)
8. Bux J, Hoch J, Bindl L, Müller A, Mueller-Eckardt C: Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. Diagnosesicherung durch den Nachweis granulozytärer Antikörper. *Dtsch med Wschr* **119**, 19-24 (1994)
9. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Pavlin E et al: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Brit J Haematol* **67**, 365-368 (1987)
10. Coffin C, Matz K, Rich E: Algorithms for evaluating the appropriateness of blood transfusion. *Transfusion* **29**, 298-303 (1989)

11. Conferencia de Consenso: Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. *Med Clin (Barc)* **113**, 471-474 (1999)
12. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B et al: Liver Transplantation Without the Use of Fresh Frozen Plasma. *Anesth Analg* **83**, 681-686 (1996)
13. Franchini M, de Gironcoli M, Lippi G et al: Prophylactic use of desmopressin in surgery of six patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Haematologica* **85** (1), 106-107 (2000) (*letter mit Literaturübersicht*)
14. Guideline for the use of Fresh-Frozen Plasma from the National Blood Transfusion Council. *South African Med J* **88**, 1344-1347 (1998)
15. Heim MU, Mempel W: Einsatz von FFP im operativen Bereich unter besonderer Berücksichtigung des Eigen-FFP. *Infusionstherapie Transfusionsmed* **17** (Suppl 2), 34-36 (1990)
16. Hiippala S: Replacement of Massive Blood Loss. *Vox Sang* **74** (Suppl 2), 399-407 (1998)
17. Hiller E, Heim MU: Indikationen für die Therapie mit frischgefrorenem Plasma. *Dtsch med Wschr* **114**, 1371-1374 (1989)
18. Hiller E und Riess H: Hämorrhagische Diathese und Thrombose. Grundlagen, Klinik, Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1998)
19. Lapierre V, Hervé P: Indications et utilisation des produits sanguins labiles. *Press Med* **28**, 1321-1326 (1999)
20. Lundberg GD (Section Editor), Development Task Force of the College of American Pathologists: Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. *JAMA* **271**, 777-781 (1994)

21. Lutze G und Hartung KJ: Gerinnungsfaktoren. Aktivitäts- und Konzentrationsbestimmungen in konventionellen und virusinaktivierten gerinnungsaktiven Plasmen. *Krankenhauspharmazie* **9**, 517-522 (1994)
22. Makris M, Greaves M, Wendy SP, Kitchen S et al: Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusion of Fresh Frozen Plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemostas* **77** 477-480 (1997)
23. Mast AE, Stadanlick JE, Lockett JM, Dietzen DJ: Solvent/Detergent-Treated Plasma has Decreased Antitrypsin Activity and Absent Antiplasmin Activity. *Blood* **94**, 3922-3927 (1999)
24. Moake J, Chintagumpala M, Turner N, McPherson P et al: Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **84**, 490-497 (1994)
25. NIH Consensus Conference: Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* **253**, 551-553 (1985)
26. Pindur G, Morsdorf S: The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res* **95**, 57-61 (1999)
27. Popovsky MA, Chaplin HC, Moore SB: Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* **32**, 589 592 (1992)
28. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), in der jeweils gültigen Fassung
29. Sommogy S, Fraunhofer J, Jelen-Esselborn S, Stemberger A: Gerinnungsveränderungen bei aotofemoralem Bifurkationsbypass: ist eine Volumen- und Plasmasubstitution mit Hydroxyäthylstärke allein möglich? *Anaesthesist* **39**, 353-360 (1990)

30. Transfusionsgesetz - TFG: Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 42, 1752-1760 (1998)
31. Tuckfield A, Haeusler MN, Grigg AP, Metz J: Reduction of inappropriate use of blood products by prospective monitoring of transfusion request forms. *MJA* **167**, 473-476 (1997)
32. Weiskopf B, in: Jones J, Engelfried CP, International Forum: Massive Blood Replacement. *Vox Sang* **77**, 239-250 (1999)
33. Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher NC, Allain JP et al: A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* **39**, 1227-1234 (1999)

M.U. Heim

5. HUMANALBUMIN

5.1. Herstellung

5.1.1. Qualitätskriterien

5.2. Wirksame Bestandteile

5.3. Physiologische Eigenschaften

5.3.1. Synthese

5.3.2. Metabolisierung

5.3.3. Verteilung

5.4. Physiologische Funktion

5.4.1. Volumenwirkung

5.4.2. Kolloidosmotischer Effekt

5.4.3. Transportfunktion

5.5. Lagerung, Verwendbarkeit

5.6. Anwendungsgebiete

5.6.1. Akuter Volumenersatz

5.6.1.1. Pathophysiologie des akuten Volumenmangels

5.6.1.2. Therapie des akuten Volumenmangels

5.6.2. Hypoalbuminämie (Anhebung des kolloidosmotischen Druckes (KOD))

5.6.2.1. Pathophysiologie des subakuten oder chronischen Albuminmangels

5.6.2.2. Therapie des subakuten oder chronischen Albuminmangels

5.7. Absolute und relative Gegenanzeigen

5.8. Unerwünschte Wirkungen

5.9. Zusammenfassung

5.10. Dokumentation

Literatur

5. HUMANALBUMIN

Wichtiger Hinweis:

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

5.1. HERSTELLUNG

Albumin wird mittels alkoholischer Fällungsverfahren (6) aus humanem Poolplasma gewonnen. Zur Virusinaktivierung wird Albumin mindestens 10 Stunden bei +60° C pasteurisiert (8,9).

5.1.1. Qualitätskriterien

Infusionslösungen aus menschlichen Albuminen sind sterile Präparationen humaner Plasmaproteine, die entsprechend der Monographie "Albuminlösung vom Menschen " nach dem Europäischen Arzneibuch einen Mindestanteil von 95% Albumin enthalten müssen. Die zur Zeit verfügbaren Präparationen weisen neben Albumin einen annähernd isotonen Elektrolytgehalt mit einer Natriumkonzentration zwischen 130 und 160 mmol/L und eine Kaliumkonzentration unter 2 mmol/L sowie einen Kohlenhydratanteil von bis zu 50 g Glukose/L auf (27). Als Stabilisatoren werden Natriumoctanoat bis 3,2 g/L und Acetyltryptophan bis 4,29 g/L eingesetzt.

Albumin ist frei von Isoagglutininen und Blutgruppensubstanzen und kann unabhängig von der Blutgruppe des Empfängers appliziert werden. Albuminpräparationen gelten, sofern die Herstellungsrichtlinien eingehalten werden, von allen fraktionierten Plasmaprodukten bezüglich einer Infektionsübertragung als sicherste Substanz, wobei eine absolute Virussicherheit auch bei Humanalbumin nicht besteht (s. Kap. 13.5.). Diese Aussage gilt für bislang unbekannte Viren, aber z.B. auch für eine mögliche Kontamination mit nichtumhüllten Viren – insbesondere Parvovirus B 19.

Bisher wurde im Zusammenhang mit Albumin weder über embryofötale

Toxizität noch über ein mutagenes oder canzerogenes Potential berichtet. Im Tierversuch ergaben sich keine Anzeichen einer akuten Toxizität.

5.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

Albuminlösungen werden in 2 Präparationen als isoonkotische (4-5 %-ige) sowie hyperonkotische (20-25 %-ige) Infusionslösungen hergestellt. Hauptwirkbestandteil ist menschliches Albumin mit einem Molekulargewicht von ca. 66 KD, bestehend aus 584 Aminosäuren bekannter Sequenz. Präparationen zum klinischen Gebrauch können neben Monomeren auch Dimere und in geringen Mengen Polymere des Albumins enthalten. Entsprechend DAB 10 ist ein Gehalt von maximal 10% Polymeren und Aggregaten zulässig (8, 21).

5.3. PHYSIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Die Plasmakonzentration des Albumins liegt beim Gesunden zwischen 33 und 52 g/L. Die physiologischen Wirkungen des Albumins werden durch Synthese, Metabolisierung und Verteilung im Organismus beeinflusst.

5.3.1. Synthese

Die Synthese von Albumin findet ausschließlich in der Leber statt. Die normale Syntheserate von Albumin beträgt ca. 0,2 g/kg KG/Tag. Als regulierender Faktor für die Albuminsynthese wird der extravasale kolloidosmotische Druck in der Leber angesehen (29). Von klinischer Bedeutung ist, dass bei der exogenen Zufuhr kolloidosmotisch wirksamer Substanzen, d.h. natürlicher wie künstlicher Kolloide - insbesondere bei längerfristiger Applikation - eine Hemmung der Albuminsynthese resultiert (22,29). *Eine langfristige Anhebung der Albuminkonzentration kann nur durch eine geeignete Ernährungstherapie erreicht werden (16).*

5.3.2. Metabolisierung

Unter physiologischen Verhältnissen besteht ein Fließgleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von Albumin. Dabei ist die Albuminmenge, die

täglich abgebaut wird, der Plasmakonzentration proportional, d.h. es wird täglich ein fester Prozentsatz von ca. 10 % des Plasmaalbumingehaltes metabolisiert (37). Die Halbwertszeit verändert sich umgekehrt proportional zur Plasmaalbuminkonzentration, d.h. mit sinkendem Albumingehalt verlängert sich die Halbwertszeit. Umgekehrt steigt bei Zufuhr von Albumin die Abbaurate von Albumin um bis zu 50 %.

5.3.3. Verteilung

Die Verteilung von Albumin im Organismus entspricht einem Zweikompartimentenmodell, wobei etwa 40 % auf den intravasalen Flüssigkeitsraum (IZFR) und etwa 60 % auf den extravasalen Flüssigkeitsraum (EZFR) entfallen (20,28). Die Gleichgewichtseinstellung zwischen Plasma und interstitiellem Raum erfolgt in unterschiedlichen Geschwindigkeiten entsprechend den beiden Subkompartimenten des extravaskulären Albuminpools.

Das erste Subkompartiment umfasst die visceralen Organe. Wegen der dort vorhandenen relativ hohen Kapillarpermeabilität für Albumin erfolgt ein vergleichsweise schneller Austausch mit dem intravasal befindlichen Eiweiß ($t_{1/2}$ ca. 3 Std.).

Das zweite Subkompartiment des extravasalen Albuminpools befindet sich in der Skelettmuskulatur und in der Haut und weist gegenüber den visceralen Organen eine deutlich geringere Kapillarpermeabilität für Albumin auf. Dies führt zu einer vergleichsweise reduzierten Austauschgeschwindigkeit mit dem intravasalen Albumin ($t_{1/2}$ ca. 24 Std.) (36).

Der Gesamtaustausch zwischen intra- und extravasalem Flüssigkeitsraum beträgt ca. 5 % der intravasalen Albuminmenge pro Stunde (transcapillary escape rate). Die transkapilläre Austauschrate von Albumin ist erhöht bei arterieller Hypertonie, beim Myxödem, bei Verbrennungen, Leberzirrhose und diabetischer Mikroangiopathie (24,25). Bei Stress ist die transkapilläre Albuminsekretion ebenfalls gesteigert. Extravaskuläres Albumin gelangt über das Lymphsystem zurück in den Blutstrom. Dies bedeutet, dass bereits unter physiologischen Bedingungen innerhalb eines Tages ein kompletter Austausch des intravasalen Albuminpools stattfindet.

5.4. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Die physiologische Funktion des Albumins lässt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Volumenwirkung,
2. kolloidosmotischer Effekt,
3. Transportfunktion.

5.4.1 Volumenwirkung

Wegen seiner hohen Wasserbindungskapazität von ca. 18 ml/g, einer intravasalen Verweildauer von mindestens 4 Std. bei physiologischer Kapillarpermeabilität (1) sowie einer In-vivo-Halbwertszeit von ca. 18 Tagen ist exogen appliziertes Albumin in der Lage, in Abhängigkeit von der Menge des zugeführten Albumins einen erheblichen dauerhaften Volumeneffekt zu entfalten (27).

5.4.2. Kolloidosmotischer Effekt

Bei gleicher Konzentration ist die onkotische (kolloidosmotische) Wirkung des Albumins etwa 2 1/2 mal größer als diejenige der Globuline, welche ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 170 KD aufweisen (18). Obwohl Albumin nur etwa 50-60 % des Gesamtproteingehaltes des Plasmas ausmacht, bestimmt es aufgrund seines relativ niedrigen Molekulargewichtes zu etwa 80 % den intravasalen kolloidosmotischen Druck (Referenzbereich 26 - 28 mm Hg) (4, 15,17).

5.4.3. Transportfunktion

Der isoelektrische Punkt des menschlichen Albumins liegt zwischen pH 4,4 und 5,4. Im Bereich des physiologischen pH-Wertes des Blutes ist Albumin daher stark negativ geladen und wandert im elektrischen Feld der Eiweißelektrophorese von allen Plasmaproteinen am schnellsten. Infolge seiner hohen Nettoladung besitzt Albumin eine ausgezeichnete Bindungsfähigkeit u. a. für Wasser, Kalzium, Natrium sowie für Spurenelemente. Auch für Fettsäuren, Bilirubin und Hormone sowie viele Arzneimittel ist Albumin

ein wichtiges Transportprotein. Diese Transporteigenschaften sind zwar physiologisch und pharmakologisch von Bedeutung, für eine therapeutische Indikation sind sie jedoch mit der eventuellen Ausnahme der Anwendung beim Morbus haemolyticus neonatorum klinisch irrelevant.

5.5. LAGERUNG, VERWENDBARKEIT, PACKUNGSGRÖSSEN

Die Lagerung von menschlichen Albuminzubereitungen kann bei Raumtemperatur erfolgen, z.T. ist jedoch vom Hersteller auch eine Lagerung im Kühlschrank vorgeschrieben. Das Europäische Arzneibuch enthält lediglich die Angabe, dass eine vor Licht geschützte Lagerung erforderlich ist (8).

5.5.1. Packungsgrößen

Albumin 5% (Infusionsflaschen)	50, 250, 500 und 1000 ml
Albumin 20% (Ampullen)	10 und 20 ml
Albumin 20% (Infusionsflaschen)	50 und 100 ml
Albumin 25% (Infusionsflaschen)	50 ml

5.6. ANWENDUNGSGEBIETE, Dosierung

Der klinische Einsatz von Albumin ist aus seinen physiologischen Funktionen abgeleitet worden. *Vergleichende prospektive Studien zum Nachweis der besseren Wirksamkeit bei den verschiedenen Indikationen fehlen jedoch weitgehend (5)*. Die in der Literatur genannten Anwendungsgebiete sind:

1. Hypovolämie (s. 5.6.1.),
2. Hypoalbuminämie (erniedrigter kolloidosmotischer Druck (KOD)) (s. 5.6.2.2.) sowie
3. Plasmaaustausch.

Für die Indikationen Hypovolämie und Plasmaaustausch stehen 4-5 %-ige Albuminlösungen, für die übrigen Indikationen 20-25 %-ige Albuminlösungen zur Verfügung.

5.6.1. Hypovolämie

5.6.1.1. Pathophysiologie des akuten Volumenmangels

Die häufigste Ursache des zirkulatorischen Notfalles ist der Verlust intravasalen Volumens. Die klinische Symptomatik eines akuten Volumenmangels richtet sich nach der Menge sowie nach der Geschwindigkeit des entstehenden Blutverlustes (1).

Bei rapiden Volumenverlusten in einer Größenordnung von ca. 10 – 25 % des zirkulierenden Blutvolumens (beim Erwachsenen entsprechend 500 - 1200 ml Blut) resultiert in der Regel ein kompensierter Schock, der sich durch einen geringfügigen Blutdruckabfall, eine Herzfrequenzsteigerung und eine leichte periphere Vasokonstriktion bemerkbar macht.

Ein weitergehender Verlust bis zu einer Größenordnung von ca. 35% des Blutvolumens (entsprechend etwa 1200 bis 1800 ml beim Erwachsenen) führt zu einem klinisch manifesten Schock mit flachem Puls, einer Herzfrequenzsteigerung auf 100 - 120 Schläge/min, einem systolischen Druck um 90 mmHg oder darunter sowie Schwitzen, Angst, Unruhe und verminderter Urinausscheidung (27,31).

Dieser Volumenmangelschock ist durch ein Missverhältnis zwischen Volumenbedarf und Volumenangebot gekennzeichnet. Das geförderte Herzzeitvolumen reicht nicht mehr aus, um den Organismus ausreichend mit Sauerstoff und Substraten zu versorgen sowie den Abtransport der Stoffwechselmetaboliten zu gewährleisten. Die dadurch ausgelösten körpereigenen Kompensationsmechanismen bewirken eine sympathikoadrenale Reaktion mit einer dem Verlust entsprechenden Verengung der peripheren Gefäßgebiete, die als Kreislaufzentralisation definiert ist (31).

5.6.1.2. Therapie des akuten Volumenmangels

Die Therapie des akuten Volumenmangels besteht in erster Linie in einer adäquaten Substitution des eingetretenen Volumendefizits. Dafür stehen prinzipiell kristalloide Lösungen, künstliche Kolloide und Blutkomponenten zur Verfügung (1,26,30,31).

Die Sicherstellung eines physiologischen Blutvolumens hat erste Priorität bei der Versorgung akuter Blutverluste. Dies kann zunächst bis zu einem Blutvolumenverlust von 1 - 1,5 L beim Erwachsenen mit kristalloiden Voll-elektrolytlösungen bzw. mit künstlichen kolloidalen Lösungen erfolgen (12).

In der Regel ist danach der Hämatokrit bei den meisten Patienten auf einen kritischen Wert von unter 30% abgesunken; so dass, um Störungen der Sauerstofftransportfunktion des Blutes zu vermeiden, neben einer weiteren Substitution mit Kolloiden und Kristalloiden dann die Gabe von Erythrozyten notwendig wird (s. Kap. 1., 1.5.1.2.).

4-5%-ige Albuminlösungen sind isoonkotisch und führen daher nicht zu Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intravasal- und Extravasalraum. Ein akut auftretender Volumenverlust kann daher durch die Gabe einer gleichen Menge von 4-5%-iger Albuminlösung zu 100% ausgeglichen werden. Die intravasale Volumenwirksamkeit für 4-5%-ige Albuminlösungen hält, sofern keine massiven Kapillarpermeabilitätsstörungen für Albumin gegeben sind, ca. 4 Stunden an, wobei jedoch erhebliche individuelle Unterschiede bestehen können.

Diese Eigenschaften sowie eine primär gute Verträglichkeit und die für ein Kolloid ideale Eigenschaft eines einheitlichen Molekulargewichtes von ca. 66 KD führten dazu, dass menschliches Albumin lange Zeit als Mittel der Wahl für die Therapie eines akuten und chronischen Volumenverlustes angesehen wurde. Die Möglichkeit, einen primären Volumenersatz suffizient auch durch Kristalloide und künstliche Kolloide zu erreichen sowie Literaturberichte über unerwünschte Wirkungen und Risiken von menschlichem Albumin haben in neuerer Zeit zu einer ausgesprochen kritischen Diskussion für oder gegen den Einsatz von menschlichem Albumin im Rahmen von Hypovolämie, Hypoalbuminämie und auch bei Verbrennungspatienten geführt (5,29).

4-5%-ige Humanalbuminlösungen sollten danach im Indikationsbereich Volumenersatz nur noch eingesetzt werden, wenn die Möglichkei-

ten eines eiweißfreien Volumenersatzes ausgeschöpft sind. Sie sind als Alternative zu Kristalloiden und künstlichen Volumenersatzlösungen, wie z.B. Dextran, Hydroxyäthylstärke und Gelatine dann einzusetzen, wenn für diese Infusionslösungen Gegenanzeigen bestehen, bereits eine Dosisobergrenze erreicht ist (s. Tabelle) oder nicht verdünnungsbedingte Gerinnungsstörungen unter einer Substitution mit künstlichen Kolloiden auftreten.

Tabelle

Dosisobergrenzen für Volumenersatzlösungen*

Dextrane:	bis 1,5g/kgKG/Tag
Hydroxyäthylstärke:	bis 2,0g/kgKG/Tag
Gelatine und Derivate:	Keine substanzspezifische Grenzdosis.

*Orientierender Grenzwert für die alleinige Therapie mit Erythrozytenfreien Volumenersatzlösungen: HK 30%

Im Rahmen dieses eingeschränkten Indikations- und Anwendungsbereiches richtet sich die maximale Infusionsgeschwindigkeit nach der jeweiligen cardiozirkulatorischen Situation. Dabei sind Schnell- oder Druckinfusionen möglich.

Eine Dosisobergrenze gibt es für humanes Albumin nicht, sofern auf eine adäquate Substitution von Erythrozyten und Gerinnungsfaktoren geachtet wird.

Wegen der in Albuminpräparationen enthaltenen zum Teil unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen sind Kontrollen des Wasser- und Elektrolytstatus erforderlich.

5.6.2. Hypoalbuminämie (Anhebung des kolloidosmotischen Druckes (KOD))

5.6.2.1. Pathophysiologie des subakuten oder chronischen Albuminmangels

Ursachen für ein Absinken der Konzentration des Gesamtproteins im Serum und damit des Albumins sowie die daraus resultierende Verminderung des kolloidosmotischen Druckes können sein:

- eine verminderte Synthese,
- ein verstärkter Abbau,
- ein abnormer Verlust sowie
- eine veränderte Verteilung zwischen intra- und extravaskulärem Flüssigkeitsraum.

Der KOD sowie der entgegengesetzte hydrostatische Druck in Kapillare und Interstitium sind für die Verteilung der extrazellulären Flüssigkeit zwischen den Subkompartimenten, Intravasalraum und Interstitium verantwortlich (15).

Entscheidend für die Ausprägung und Entwicklung von Ödemen ist jedoch nicht nur der kolloidosmotische Druck, sondern auch die Zeitspanne, in der die Veränderung entstanden ist. Ein langsames Absinken des kolloidosmotischen Druckes über Tage und Wochen wird dabei vom Organismus wesentlich länger ohne Ödembildung toleriert als ein akutes Absinken.

5.6.2.2. Therapie des subakuten oder chronischen Albuminmangels

Die Indikation zur Gabe von 20 - 25 %-igen Albuminlösungen zur Anhebung des kolloidosmotischen Druckes ist stark eingeschränkt.

Bei sich subakut entwickelnden Hypoalbuminämien mit Werten unter 45 g/L mit einem korrespondierenden kolloidosmotischen Druck unter 18 mmHg sowie der Ausbildung von Gewebsödemen kann, um *eine zeitlich limitierte Anhebung des kolloidosmotischen Druckes* zu erreichen, die Gabe von 20-25%-igen Albuminlösungen indiziert sein (10,17,18,23). Die Therapie eines rasch entstandenen Albuminmangels sollte ausschließlich mit 20-25%-igen

Albuminlösungen erfolgen, wobei oftmals eine gleichzeitige Diuretikagabe zur Ausscheidung der durch die hyperonkotischen Albuminlösungen mobilisierten Ödeme indiziert ist (22).

Die Infusionsgeschwindigkeit ist der klinischen Situation und der Indikation anzupassen, wobei darauf geachtet werden muss, dass mit der Zufuhr von 20-25%-igen Albuminlösungen stark hyperonkotische Lösungen infundiert werden, die insbesondere bei schneller Infusion zu einer akuten Volumenbelastung des Kreislaufes führen können.

Um auch bei ausgeprägten Kapillarpermeabilitätsstörungen, z.B. im Rahmen eines septischen Geschehens, noch einen ausreichenden Effekt auf den kolloidosmotischen Druck zu erreichen und gleichzeitig eine Volumenüberlastung zu vermeiden, hat sich in der Klinik die Gabe von 1-2 g Albumin/kgKG innerhalb von 20-30 min bewährt.

Die Gabe von Humanalbumin ist nicht indiziert bei Erkrankungen, die wegen einer Synthesestörung oder Schädigung der Kapillarpermeabilität mit einer chronischen Hypoalbuminämie einhergehen (z.B. chronische Leberparenchymschädigung, nephrotisches Syndrom), da sie die eigentliche Ursache nicht beseitigt (15,24). Eine exogene Anhebung der Plasmaalbuminkonzentration kann zu einer verminderten Synthese von Albumin in der Leber führen (16,19,22,29).

5.7. ABSOLUTE UND RELATIVE KONTRAINDIKATIONEN

Prinzipiell bestehen keine absoluten Kontraindikationen gegen menschliches Albumin als Substanz.

Da die Gabe von Albumin jedoch grundsätzlich auch eine gleichzeitige Gabe von Volumen beinhaltet, stellen hypervolämische Zustände eine relative Kontraindikation dar. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit stark eingeschränkter kardialer Funktion geboten (3).

Auch bei Erkrankungen mit ausgeprägten Kapillarpermeabilitätsstörungen

kann eine zusätzliche Belastung des Organismus durch exogen appliziertes Albumin nicht ausgeschlossen werden (5,7,26,32). Neuere Untersuchungen sowie eine Aufarbeitung vorhandenen Datenmaterials in Form einer Metaanalyse durch die Cochrane Injuries Group weisen darauf hin, dass der Einsatz von Humanalbumin zum primären Volumenersatz sowie zur Korrektur eines bestehenden Albumindefizites nicht zur Reduktion der Mortalitätsrate kritisch kranker Patienten führt, sondern im Gegenteil Hinweise darauf bestehen, dass die Anwendung von Albumin in diesen Indikationsbereichen ebenso wie bei Verbrennungen hier zu einer Steigerung des Mortalitätsrisikos führt (5). Allerdings gibt es auch Publikationen, die sich kritisch mit den Daten und Schlussfolgerungen der Cochrane-Studie auseinandersetzen und die Ableitung eines besonderen Risikos durch den Einsatz von Albumin für nicht gerechtfertigt halten (2,34).

Wegen des Fehlens adäquaten wissenschaftlichen Datenmaterials beim Einsatz künstlicher Kolloide bei Kindern und Schwangeren in der Stillzeit sehen nach wie vor viele Kliniker bei diesen Patienten eine relative Indikation für den Einsatz von 4–5%-igen Albuminlösungen bei Volumenmangel, Verbrennungen oder Hypoalbuminämien. Allerdings finden sich für den Einsatz von menschlichem Albumin bei Kindern ebenso wie im Erwachsenenalter Literaturhinweise darauf, dass auch diese Patientengruppe nicht von der Applikation von Humanalbumin profitiert (13,14,33,35).

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

5.8. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

5.9. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

Literatur (Kapitel 5)

1. Ahnefeld FW, Halmágyi M, Ueberla K: Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel. *Anaesthesist* **14**, 137-143 (1965)
2. Bell E: The dud cigar? – Cochrane collaboration and the saga of human albumin. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* **18** (3), 149-163 (1999)
3. Boldt J: Volumensubstitution in der perioperativen Phase unter besonderer Berücksichtigung der Kardiochirurgie. *Infusionsther Transfusionsmed* **24**, 92-98 (1997)
4. Beathard GA: Albumin Abnormalities. In: Ritzmann, Daniels eds., *Serum Protein Abnormalities, Diagnostic und Clinical Aspects*. pp. 173-211, Boston, Little, Brown and Co (1978)
5. Cochrane Injuries Group , Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health, London: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* **317**, 235-240 (1998)
6. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL jr. et al: Chemical, clinical and immunologic studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest.* **23**, 417 (1944)
7. Drummond GB: Annotation. Is Albumin Harmful? *Br J Haematol* **106**, 266-269 (1999)
8. Europäisches Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997, Dtsch. Apotheker Verlag Stuttgart, Govi Verlag Eschborn, Monographie Albumin vom Menschen, Nr. 255
9. EMEA Comittee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) – Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products, CPMP/BWP/269/95, ser. 2, London 1998

10. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J et al: Increased vascular permeability: A major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* II, 781-783 (1985)
11. Foster PR: Assessment of the potential of plasma fractionation processes to remove causative agents of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion Medicine* **9**, 4-14 (1999)
12. Glück D, Kubanek B: *Transfusionsmedizin. Blutkomponententherapie*. Fischer, Stuttgart, New York (1989)
13. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M et al: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: A prospective, randomized trial. *Trauma* **39**, 67-73 (1995)
14. Greenough A, Emery E, Hird MF, Gamsu HR: Randomised controlled trial of albumin infusion in ill preterm infants. *Eur J Pediatr* **152**, 157-159 (1993)
15. Grünert A: *Onkometrie. Grundlagen, Messtechnik und klinischer Einsatz des kolloidosmotischen Druckes*. Kohlhammer, Stuttgart (1985)
16. Hartig W, Czarnetzki HD, Faust H. et al: Utilisation von oral appliziertem ^{15}N -Glycin beim Menschen. *Infusionstherapie* **6**, 6-12 (1979)
17. Kluge A, Rother K: *Plasmatherapie: Plasmaproteine und ihre Indikation*. In: *Plasmatherapie: Indikationen zur Behandlung mit Plasmaproteinen*. Hrsg.: H. Lutz, K. Rother, pp. 29-38, Medizin. Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn (1985)
18. Ladegaard-Pedersen HJ: Plasma Volume and Plasma Colloid Osmotic Pressure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **23**, 153-168 (1969)
19. Lundsgaard-Hansen P: *Therapie mit Albumin*. In: Mueller-Eckhardt, Ch (Hrsg.) *Transfusionsmedizin*; Springer Berlin, 401-410 (1996)

20. Matthews CME: The theory of tracer experiments with ^{131}I -I-labelled plasma proteins. *Phys. Med. Biol.* **2**, 36-53 (1957)
21. Messerschmidt W: Über die Heterogenität von therapeutisch verwendeten Humanalbuminzubereitungen. *Anaesthesist* **32**, 28-39 (1983)
22. Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS: Effect of dextran infusions on protein synthesis by hepatic microsomes. *Am. J. Physiol.* **218**, 1108-1112 (1970)
23. Pappova E, Bachmeier W, Crevoisier JL, Kollar J et al: Acute hypoproteine-mic fluid overload: its determinants, distribution, and treatment with concentrated albumin and diuretics. *Vox. Sang.* **33**, 307-317 (1977)
24. Parving HH, Ranek L, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **37**, 643-648 (1977)
25. Parving HH, Rossing N: Simultaneous determination of the transcapillary escape rate of albumin and IgG in normal and long-term juvenile diabetic subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **32**, 239-244 (1973)
26. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS et al: Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardio-respiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit. Care Med.* **11**, 839-850 (1983)
27. Reissigl H, Schönitzer D: Transfusionsmedizin. In: *Handbuch der Infusionstherapie und Klinischen Ernährung III: Transfusionsmedizin und Schock*. Hrsg.: H. Reissigl, D. Schönitzer, pp 19-111 Karger, Basel (1986)
28. Rossign N: Intra- und extravascular distribution of albumin and immunoglobulin in man. *Lymphology* **11**, 138-142 (1978)
29. Rothschild MA, Oratz M, Evans CD, Schreiber SS: Role of hepatic interstitial albumin in regulating albumin synthesis. *Am. J. Physiol.* **210**, 57-62 (1966)

30. Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* **316**, 961-964 (1998)
31. Schmitz J.E: Wiederherstellung und Stabilisierung der zirkulatorischen Funktion. In: *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie*, Band 30, Notfallmedizin, Hrsg.: F.W. Ahnefeld, W. Dick, J. Kilian, H.-P. Schuster, pp 75-82, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo (1986)
32. Skillman JJ: Albumin – does the bell toll for thee? *Transfusion* **39**, 120-122, 1999
33. So KW, Fok TF, Ng PD, Wong WW; Cheung KL.: Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* **76**, 43-46 (1997)
34. Sort P et al: Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N.Engl.J.Med.* **341**, 403-409 (1999)
35. Stoddart PA, Rich P, Sury MRJ: A Comparison of 4.5% human albumin solution and Haemaccel in neonates undergoing major surgery. *Paediatr Anaesth* **6**, 103-106 (1996)
36. Weigand K: Synthese, Verteilung und Bedeutung von Serumalbumin. In: *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie*. Band 21. Therapie mit Blutkomponenten. Hrsg. F.W. Ahnefeld, H. Bergmann, D. Burri, W. Dick, M. Hal-mágyi, G. Hossli, E. Rügheimer, pp. 52-64, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1980)
37. Wood B, Comely A, Sherwell J: Effect of additional albumin administration during exchange on plasma albumin binding capacity. *Arch. Dis. Child* **45**, 59-62 (1970)

J. E. Schmitz

6. PPSB (PROTHROMBIN (FAKTOR II), PROCONVERTIN (FAKTOR VII), STUART-FAKTOR (FAKTOR X) UND ANTIHÄMOPHILER FAKTOR B (FAKTOR IX)), FAKTOR VII-KONZENTRATE

- 6.1. Herstellung
 - 6.1.1. Qualitätskriterien
- 6.2. Wirksame Bestandteile
- 6.3. Physiologische Funktion
 - 6.3.1. Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren
- 6.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
 - 6.4.1. Lagerungstemperatur und -zeit
 - 6.4.2. Packungsgrößen
- 6.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 6.5.1. Allgemeines
 - 6.5.2. Indikationen bei angeborenem Mangel von Prothrombin (FII) und Faktor X
 - 6.5.2.1. Dosierungsrichtlinien
 - 6.5.3. Indikationen bei erworbenem Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren
 - 6.5.3.1. Dosierungsrichtlinien
 - 6.5.4. Unterbrechung der Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ
 - 6.5.5. Anwendung
 - 6.5.6. Kontraindikationen
- 6.6. Unerwünschte Wirkungen
- 6.7. Dokumentation

Literatur

6. PPSB (PROTHROMBIN (FAKTOR II), PROCONVERTIN (FAKTOR VII), STUART-FAKTOR (FAKTOR X) UND ANTIHÄMOPHILER FAKTOR B (FAKTOR IX)), FAKTOR VII-KONZENTRATE

Wichtiger Hinweis:

Für PPSB und Faktor VII-Konzentrat besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

6.1. HERSTELLUNG

Die Faktoren des Prothrombinkomplexes II, VII, IX und X sowie die Proteine C, S und Z werden aus großen kryopräzipitatarmem Plasmapools durch Ionenaustausch-Chromatographie in Kombination mit verschiedenen Fällungsverfahren isoliert (33). Durch weitere Fraktionierungsschritte wird aus PPSB das in Deutschland zugelassene Faktor VII-Konzentrat hergestellt.

6.1.1. Qualitätskriterien

PPSB-Konzentrate sind nur hinsichtlich ihres Faktor IX-Gehaltes standardisiert. Wegen der unterschiedlichen Ausbeute und Stabilität der Faktoren II, VII, IX und X während der einzelnen Produktionsschritte weisen die Konzentrate zwangsläufig eine von den physiologischen Verhältnissen abweichende Zusammensetzung der Faktorenaktivitäten auf. So kann der Gehalt an Prothrombin und Faktor X bis zum Doppelten, an Faktor VII nur bis zur Hälfte der Faktor IX-Aktivität betragen. Der Gehalt an Protein C, S und Z zeigt eine ähnlich große Schwankungsbreite (16, 24,25).

Alle Präparate enthalten Heparin (bis zu 0,5 I.E./I.E FIX), manche auch Antithrombin (1-2 IE/ml) (32).

Zur Definition der Einheit (E bzw. I.E) von Gerinnungsfaktoren wird auf Kap. 3.3.2. verwiesen.

Auch bei optimierter Herstellungstechnik enthalten PPSB-Präparate zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch Restmengen aktivierter Gerinnungs- und Fibrinolyseproteine wie z.B. Thrombin, Faktor Xa, Faktor VIIa, FIXa, FXIIa, Plasminogen/Plasmin und ev. das aktivierte Protein C (9,16,36). Um diese unerwünschten und für den Empfänger von PPSB-Konzentraten potentiell gefährlichen Enzyme zu blockieren, wird von einigen Herstellern den Präparaten Heparin oder Heparin in Kombination mit Antithrombin zugesetzt (24). Diese Maßnahmen sind geeignet, Thrombin und Faktor Xa, in geringem Umfang Faktor VIIa, jedoch nicht aktivierte Protein C oder Plasmin zu inhibieren .

Aktivierte Gerinnungsfaktoren und aktiviertes Protein C oder Plasmin sind in PPSB-Präparaten nur noch in so geringen Mengen enthalten, dass fatale unerwünschte Wirkungen wie disseminierte intravasale Gerinnung, Multiorganversagen und/oder hyperfibrinolytische Blutung auch bei Gabe größerer Mengen ($> 20 \text{ I.E./kg KG}$) mit hoher Wahrscheinlichkeit vermieden werden (8,10,17,24,32).

Bezüglich der Auswahl der Ausgangsplasmen ist neben den serologischen Testungen bei jeder Einzelspende und der Sperrlagerung auch eine NAT/PCR-Testung der Plasmapools auf Hepatitis C (HCV) vorgeschrieben. Die meisten Hersteller führen eine zusätzliche NAT/PCR-Testung der Plasmapools auf HBV, HIV, HAV und Parvovirus B 19 durch (32).

6.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

PPSB-Konzentrate enthalten die Proenzyme (Zymogene) der Faktoren des Prothrombinkomplexes. Hierbei handelt es sich um folgende Gerinnungsfaktoren vom Menschen: Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Prokonvertin), Faktor X (Stuart - Prower - Faktor), Faktor IX (antihämophiles Globulin B), sowie das inhibitorische Protein C und seinen Kofaktor Protein S (13,19,24,25), außerdem den Gerinnungsregulator Protein Z. Sie werden auch als Prothrombinkomplex-Konzentrate bezeichnet. Faktor VII-Konzentrat enthält ausschließlich Prokonvertin.

6.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex) sind prokoagulatorisch wirksam, Protein C und Protein S dagegen inhibitorisch. Protein Z kann sowohl prokoagulatorisch als auch inhibitorisch wirken. Alle sieben Proteine werden in den Hepatozyten synthetisiert. Zu ihrer Biosynthese ist eine ausreichende intrazelluläre Vitamin K-Konzentration erforderlich (19, 32).

Angeborene Mängel der Faktoren II, VII, IX und X prädisponieren in Abhängigkeit von der Schwere des genetischen Defektes zu Blutungen, angeborene Protein C- und S-Mängel dagegen zu Thromboembolien. Protein-Z-Mangel ist teilweise mit Blutungsneigung verknüpft.

Homozygote Träger eines Mangels von Faktor II, VII und X sind durch erniedrigte Einzelfaktoraktivitäten (< 10 %) gekennzeichnet, während Heterozygote verminderte Aktivitäten um 50 % aufweisen. Bei homozygotem Mangel von Faktor II oder X besteht eine erhebliche Blutungsbereitschaft. Homozygote Patienten mit einem Faktor VII-Defekt sind häufig symptomarm. Heterozygote Anlageträger für Faktor II, VII und X können klinisch unauffällig sein, sind jedoch bei Operationen und Unfällen blutungsgefährdet (12,20,22,27,31,37,).

Ein angeborener homozygoter Mangel von Protein C oder Protein S ist bereits im ersten Lebensjahr mit einem erheblichen Thromboembolierisiko (Purpura fulminans) verbunden. Heterozygote Mängel können langfristig klinisch stumm bleiben. Ca. 80 % der Betroffenen haben jedoch vor dem 40. Lebensjahr zumindest ein venöses thromboembolisches Ereignis (2,40).

Eine akute oder chronische **erworbene Verminderung der Faktoren des Prothrombinkomplexes** kann durch Verlust/Verdünnung, Verbrauch oder eingeschränkte Synthese verursacht sein. Dabei kann zusätzlich die Synthese des Faktors V, des Antithrombins, der Proteine C, S und Z sowie weiterer Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt sein. Bei akutem Leberzellzerfall ist zusätzlich mit einer erheblichen Umsatzsteigerung zu rechnen (3,5,7,15,35,38).

Beim Vitamin K-Mangel sowie nach Einnahme eines Vitamin K-Antagonisten bildet die Leberzelle keine reifen gerinnungsaktiven Faktoren des Prothrombinkomplexes. Es besteht daher ein Mangel der Faktoren II, VII, IX, X und der Proteine C, S und Z im Plasma (14).

6.3.1. Halbwertzeiten der Gerinnungsfaktoren

Die Halbwertzeiten betragen für

Prothrombin	48 - 60 Std. (1,41)
Faktor VII	1,5 - 6 Std. (1,11,12,41)
Faktor IX	20 - 24 Std. (1,41)
Faktor X	24 - 48 Std. (1,4,31,41)
Protein C	1,5 - 6 Std. (2,4)
Protein S	24 - 48 Std. (2)
Protein Z	24 - 48 Std. (41)

Bei ausgeprägter kataboler Stoffwechsellage, bei schweren Leberzellschäden und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) können die Halbwertzeiten wesentlich kürzer sein (25).

6.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGSGRÖSSEN

6.4.1. Lagerungstemperatur und -zeit

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

6.4.2. Packungsgrößen

Packungsgrößen sind 250, 500 bzw. 600 I.E., bezogen auf den Faktor IX-Gehalt der Präparation. Die Aktivitäten der Faktoren II, VII und X werden von den meisten Herstellern entweder chargenspezifisch oder als Mittelwerte deklariert. Dieses sollte künftig auch für die Proteine C, S und Z gel-

ten. Faktor VII-Konzentrat wird in Packungsgrößen von 400 E abgegeben.

6.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

6.5.1. Allgemeines

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

- PPSB darf nur bei nachgewiesenem Mangel der Faktoren II, VII, IX und X angewendet werden. **In Fällen komplexer Hämostasestörungen ist PPSB nicht das Mittel der ersten Wahl** (s. Kap. 4 - GFP - , 4.5.). Bei schweren Leberschäden, bei Verbrauchs-, Verlust- und Verdünnungs-koagulopathien kann der Mangel an Prothrombinkomplex jedoch so ausgeprägt sein, dass trotz Gabe von GFP (s. Kap. 4, 4.5.1, 4.5.2.) **zusätzlich** eine Substitution mit PPSB - *nach Anhebung des Antithrombinspiegels in den Referenzbereich (80-120%)* - erforderlich ist (10,25).
- Nicht immer ist bei Mangel der Faktoren II, VII, IX und X eine Substitution mit Gerinnungsfaktoren-Konzentraten notwendig. Je nach Ursache, Lokalisation und Ausmaß der manifesten oder drohenden Blutung sind primär andere therapeutische Maßnahmen (z.B. Vitamin K-Substitution, Hemmung der Aktivierung des Gerinnungssystems oder der Hyperfibrinolyse) indiziert (10,25).
- Screeningtests (Thromboplastinzeit nach Quick, aPTT) als alleinige Entscheidungsgrundlage für die Anwendung von PPSB sollten nur solchen Dringlichkeitsfällen vorbehalten sein, bei denen die klinische Situation und/oder die Anamnese eindeutige Hinweise auf den selektiven Mangel der Prothrombinkomplex-Faktoren liefern und andere diagnostische Möglichkeiten innerhalb der gebotenen Zeit nicht verfügbar sind (10,25).
- Für die Behandlung von angeborenen Faktorenmangelzuständen wird die Zusammenarbeit mit in der Hämostaseologie besonders erfahrenen

Ärzten empfohlen.

6.5.2. Indikationen bei angeborenem Mangel von Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Prokonvertin) und Faktor X (Stuart-Faktor)

- Stillung von spontanen, traumatischen und perioperativen Blutungen bei hämostyptisch nicht ausreichender Faktorenaktivität (19).
- Verhütung von Blutungen bei Faktorenmangel, perioperativ und postoperativ zur Sicherstellung der Wundheilung und in Einzelfällen zur vorbeugenden Dauerbehandlung (19).

HINWEIS:

Die Hämophilie B und der angeborene Faktor VII-Mangel sollten nur noch mit hochgereinigten Einzel-Faktoren-Konzentraten behandelt werden.

Ausnahmen: In Situationen, in denen keine Faktor IX- oder Faktor VII-Konzentrate zur Verfügung stehen, ist die Gabe von PPSB indiziert.

6.5.2.1. Dosierungsrichtlinien

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

Faustregel I für die Initialdosis

Initialdosis (E) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktorenanstieg (%)

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

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

- bedrohlichen bzw. ausgedehnten Blutungen (z.B. Hirnblutungen, Zun-

- genbiss, retroperitonealen Blutungen, Carpal-tunnelsyndrom, Muskelblutungen, gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen),
- Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr (auch bei Tonsillektomie).

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

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

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

Nach Applikation der Initialdosis sind zur Kontrolle des Therapieerfolges und als Basis weiterer therapeutischer Entscheidungen die Aktivitätsbestimmung des defizienten Gerinnungsfaktors zu wiederholen.

6.5.3. Indikationen bei erworbenem Mangel von Prothrombin-komplex-Faktoren

Bei Blutungen oder zur perioperativen Substitution ist die Gabe von PPSB für Patienten mit einzelnen oder multiplen Prothrombin-Komplex-Faktoren-Mängeln angezeigt, wenn die Restaktivitäten der Faktoren II, VII, IX oder X unter 40 % liegen:

- bei Überdosierung oraler Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (INR >4) oder Abbruch einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen in Notfallsituationen (z.B. unaufschiebbare Operationen) (s. u. 5.5.4.) (6, 14, 18, 23, 26,28,29,30,34,39).
- bei schweren Lebererkrankungen sowie während und nach Lebertransplantationen. Dabei ist die komplexe Störung der Hämostase zu berücksichtigen (s. Kap. 4, "Gefrorenes Frischplasma" und Kap. 9, "Anti-

- thrombin") (3,5,7,33,35,38).
- bei Vitamin K-Mangelzuständen (z.B. unter hochdosierter antibiotischer Therapie, persistierender Diarrhöe, Resorptionsstörungen) mit lebensbedrohlicher Blutung (3).
 - bei bedrohlichen Blutungen bei Neugeborenen oder Säuglingen mit schwerem Vitamin K-Mangel (25,33).

6.5.3.1. Dosierungsrichtlinien

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad der Hämostasestörung, der Lokalisation, dem Ausmaß der Blutung sowie der klinischen Situation (5,10,19,25,33).

Vor Verabreichung von PPSB sind Gerinnungsanalysen durchzuführen, sofern die klinische Situation dieses erlaubt. Zur Ermittlung der erforderlichen Initial- bzw. Erhaltungsdosis ist als Minimum immer die Durchführung der Thromboplastinzeit nach Quick erforderlich. Sind jedoch komplexere Gerinnungsstörungen nicht auszuschließen, sollten die Bestimmung weiterer Gerinnungsparameter sowie das weitere therapeutische Vorgehen in Zusammenarbeit mit einem in der Hämostaseologie erfahrenen Arzt abgestimmt werden.

Faustregel II für die Initialdosierung

1 I.E. PPSB/kg KG hebt die Aktivitäten der Faktoren VII und IX
um 0,5-1 %, der Faktoren II und X um 1-2 % an.

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

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

forderlich sein.

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

6.5.4. Unterbrechung der Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

Blutungen während einer Antikoagulantientherapie mit Cumarin-Derivaten können entweder durch eine Überdosierung von Antikoagulanzen oder durch eine Verdrängung der Cumarin-Derivate aus ihrer Albuminbindung durch andere Medikamente beruhen. Hierdurch steigt die Konzentration des freien (therapeutisch wirksamen) Cumarins nach Freisetzung aus der Albuminbindung im Plasma der Patienten an. Ferner kann eine Verminderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren bei Lebererkrankungen (z.B. akute Hepatitis) den Effekt der Antikoagulantientherapie mit Cumarin-Derivaten verstärken (18,23,26,29,30,).

Die Therapie besteht in

- dem Absetzen der Antikoagulanzen; eine Substitution von Antithrombin-Konzentrat kommt nur bei angeborenem Antithrombinmangel in Frage,
- der Zufuhr von Vitamin K (10 - 20 mg) zur Aufhebung der Antikoagulantienwirkung.
- **Nur bei akuten bedrohlichen Blutungen und unaufschiebbaren operativen Eingriffen ist die Gabe von PPSB indiziert.** Die PPSB-Gabe hat den Vorteil, den Gerinnungsdefekt in kürzester Zeit zu normalisieren. Das potentielle Risiko einer Hyperkoagulämie mit Thromboemboliegefahr darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden (10,14).
- der Gabe von Heparin, falls eine Antikoagulation fortgeführt werden muss (25).

Vor der Gabe von PPSB ist eine Thromboplastinzeitbestimmung nach Quick durchzuführen. Die Dosierung richtet sich nach den unter 6.5.3.1. angeführten Empfehlungen.

Im weiteren Verlauf der Therapie ist die Halbwertszeit der verwendeten Cumarine zu berücksichtigen (Warfarin® 48 h, Marcumar® 7 Tage). Bei wieder absinkendem Quick-Wert ist eine erneute Gabe von Vitamin K oder PPSB in Erwägung zu ziehen.

6.5.5. Anwendung

Für alle Indikationen gilt:

Nach Auflösen des Lyophilisats werden PPSB-Konzentrate sehr langsam intravenös infundiert.

Cave:

Die Anwendung muss sehr langsam erfolgen. Anfangs darf nicht mehr als 1 ml PPSB/min appliziert werden.

6.5.6. Kontraindikationen

- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC);
Ausnahme: Eine PPSB-Gabe bei DIC ist dann indiziert, wenn eine manifeste Blutung besteht, die durch einen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren bedingt oder mitbedingt ist und die Ursache der DIC behandelt wird (19,25,33). Bei DIC dürfen PPSB-Präparate nicht ohne vorherige Normalisierung des AT-Spiegels appliziert werden (25).
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie, da alle Präparate Heparin enthalten und ein zusätzliches Thromboembolierisiko besteht(32)
- PPSB-Präparate sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden
- Vorsicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Präparates
- Pathologische Thromboplastinzeiten, die durch Lupus-Antikoagulationen, Antiphospholipidantikörper und nicht exakt in ihrer Spezifität bestimmte Hemmkörper ausgelöst wurden.

6.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

6.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

Literatur (Kapitel 6)

1. Biggs R, Denson KWE: The fate of prothrombin and factors VII, IX and X transfused to patients deficient in these factors. *Brit J Haematol.* **9**, 532-547 (1963)
2. Dolan G, Ball I, Presten FE: Protein C and Protein S. *Baillière's Clin. Haematol.* **2**, 999-1042 (1989)
3. Egbring R.: Erworbene Gerinnungsstörungen bei Patienten mit internistischen Erkrankungen. *Med Welt* **35**, 1433-1437 (1984)
4. Epstein DJ, Bergum PW, Bajaj SP et al: Radioimmunoassays for protein C and factor X. Plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. *Am J Clin Pathol.* **82**, 573-581 (1984)
5. Fischer M.: Substitutionstherapie mit Konzentraten des Prothrombinkomplexes bei erworbenen Gerinnungsstörungen. *Wien klin Wschr* **3**, 82-85 (1985)
6. Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LG: Emergency Reversal of Anticoagulation After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* **23**, 972-977 (1992)
7. Groh J, Welte M, Azad SC, Kratzer MAA: Monitoring der Blutgerinnung bei großen Leberoperationen. *Infusionsther Transfusionsmed.* **20**, 173-179 (1993)
8. Heinemann H, Schramm W, Hoffmann P, Lierz P: Multiorganversagen nach Gabe von PPSB beim isolierten Faktor VII-Mangel. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* **4**, 130-133 (1993)
9. Hellstern P, Beeck H, Fellhauer A, Fischer A, Faller-Stöckl B for the PCC Study Group: Factor VII and Activated-Factor-VII Content of Prothrombin Complex Concentrates, *Vox Sang* **73**, 155-161 (1997)

10. Hellstern P., Halbmayr WM, Köhler M, Seitz R, Müller-Berghaus G: Prothrombin Complex Concentrates: Indications, Contraindications, and Risks: A Task Force Summary. *Thromb. Res.* **95**, S3-S6, 1999
11. Hoag MS, Aggeler PW, Fowell AH: Disappearance rate of concentrated Prokonvertin extracts in congenital and acquired hypoproconvertinaemia. *J Clin Invest.* **39**, 554-563 (1960)
12. Hoffman GC, Hewlett JS: Exchange transfusion in hereditary factor VII (Prokonvertin) deficiency. *Am J Clin Pathol.* **44**, 198-202 (1965)
13. Jackson C.M: The biochemistry of prothrombin activation, Haemostasis and Thrombosis, A.L. Bloom and D.P. Thomas (Eds.), Churchill Livingstone Edinburgh 1987, pp 185-191
14. Jaenecke J: Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie, 4. Ed., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991, pp. 194-197
15. Jedrychowski A: Therapie der Hämostasestörungen bei chronischer und akuter Leberschädigung. *Internist* **28**, 783-795 (1987)
16. Köhler M, Heide M, Harbauer G, Miyashita C et al: Comparison of different prothrombin complex-concentrates in vitro and in vivo studies. *Thrombosis Research* **60**, 63-70 (1990)
17. Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex concentrates and factor IX concentrates. *Thromb. Haemost.* **80**, 399-402 (1998)
18. Kohl P, Niedermaier J, Hiller E: Therapie mit Cumarinderivaten. *Arzneimitteltherapie* **4**, 107-110 (1992)
19. Lechler E: Prothrombinkomplekonzentrate (Faktor II-VII-IX-X-Komplex) Eigenschaften und klinische Anwendung. *Hämostaseologie* **2**, 116-127 (1982)

20. Loeliger EA, Hensen A: Substitution therapy in haemophilia B. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* **6**, 391-410 (1961)
21. Makris M., Greaves M, Phillips WS, Kitchen S et al: Emergency Oral Anticoagulant Reversal: The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma and Clotting Factor Concentrate on Correction of the Coagulopathy. *Thromb. Haemost.* **77**, 477-480 (1997)
22. Marder VJ, Shulman NR: Clinical aspects of congenital Factor VII deficiency. *Am J Med.* **37**, 182-194, 1964
23. Maurin N: Therapie lebensbedrohlicher Cumarin-Blutungen *Intensiv Notfallbeh.*, **19**, 42-44 (1994)
24. Müller HG, Bonik K: Qualitätskriterien von Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB). *Krankenhauspharmazie* **11**, 528-531 (1992)
25. Oldenburg J, Hertfelder HJ, Brackmann HH, Trobisch H, Hanfland P: Eigenschaften und Indikationen von PPSB-Konzentraten unter besonderer Berücksichtigung der Qualitätssicherung sowie flankierender therapeutischer Maßnahmen. *Infusionsther Transfusionsmed* **23**, 271-280 (1996)
26. Ohler G, Lasch HG: Orale Antikoagulantien. *Med Welt* **41**, 380-384 (1990)
27. O'Leary DS, Ruyman FB, Conrad ME: Therapeutic approaches to factor X deficiency with emphasis on the use of a new clotting-factor concentrate. *J Lab Clin Med.* **77**, 23-32 (1971)
28. Ostermann H: Indikationen und Probleme langfristiger medikamentöser Gerinnungshemmung. *Internist* **38**, 672-679 (1997)
29. Pindur G, Moersdorf S, Schenk JF, Krischek B et al: The overdosed patient and bleedings with oral anticoagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* **25**, 85-88 (1999)

30. Rieger H: Komplikationen der Langzeitantikoagulation.
Münch. med. Wschr. **38**, 661-664 (1988)
31. Roberts HR, Lechler E, Webster WP et al: Survival of transfused factor X in patients with Stuart disease.
Thromb. Diathes. Haemorrh. **13**, 305-313 (1965)
32. Römisch J, Bonik K, Müller HG: Comparative In Vitro Investigation of Prothrombin Complex Concentrates. Sem Throb Hemost **24**, 175-181(1998)
33. Rossi U, van Aken WG, Orlando M: Therapy with plasma and albumin: production and clinical use. Proceedings of the Third SIITS-AICT Symposium for European Cooperation, Rome 1992, pp 155-162
34. Routledge PA: Management of bleeding induced by oral anticoagulants. Prescribers' Journal **33**, 58-63 (1993)
35. Scherer R, Gille A, Erhard J, Paar D, Kox WJ: Substitutionseffekt von AT III- und PPSB-Konzentraten bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz. Anaesthesist **43**, 178-182 (1994)
36. Schmitz L, Trobisch H: Thrombose-induzierende und anaphylaktoide Nebenwirkungen von PPSB-Präparationen. Med Verlagsgesellschaft, Marburg, 1980
37. Soulier JP, Prou-Wartelle O, Josse F: Demie-vie de la prothrombine vraie (facteur II). Nouv Rev Fr Haematol. **5**, 673-684 (1962)
38. Straub H, Hüppe D: Therapie von Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen. Med Welt **42**, 622-627 (1991)
39. Walter P, Karadiakos N, Scheffler P: Das Antikoagulationsabdomen, kliniker **10**, 580-589 (1988)
40. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds.), Haematology 4th Internat. Edition, McGraw-Hill Publish Company, 1991, pp 1659-1673

41. Zur M, Nemerson Y: Tissue factor pathways of blood coagulation, Haemostasis and Thrombosis, Eds. A.L. Bloom and D.P. Thomas, Churchill Livingstone Edinburgh 1987, pp 148-164.

H. Trobisch, Th. Wüst

6A. Protein C-Konzentrat

- 6A.1. Herstellung
 - 6A.1.1. Qualitätskriterien
- 6A.2. Wirksame Bestandteile
- 6A.3. Physiologische Funktion
 - 6A.3.1. Halbwertszeiten
- 6A.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
 - 6A.4.1. Lagertemperatur und –zeit
 - 6A.4.2. Packungsgrößen
- 6A.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 6A.5.1. Anwendungsgebiete
 - 6A.5.2. Dosierung
 - 6A.5.3. Art der Anwendung
 - 6A.5.4. Kontraindikationen
- 6A.6. Unerwünschte Wirkungen
- 6A.7. Dokumentation

6A. Protein C-Konzentrat

6A.1. Herstellung

Zusammen mit den übrigen Faktoren des Prothrombinkomplexes wird Protein C aus kryopräzipitatarmen Plasmapools an Ionenaustauscher gebunden. Protein C wird dann aus dem Eluat durch eine Immunaффinitätschromatographie mit murinen monoklonalen Antikörpern sowie weiteren chromatographischen Schritten in hochreiner Form isoliert.

6A.1.1 Qualitätskriterien

Die verwendeten Plasmapools sind mittels NAT/PCR auf HAV, HCV, HIV und Parvovirus B19 getestet worden. Während des Herstellungsprozesses wird das Produkt darüber hinaus mittels zweier verschiedener Methoden (Behandlung mit Polysorbat 80 und Dampf) virusinaktiviert. Gegen Parvovirus B19 ist das Verfahren zur Abtrennung bzw. Inaktivierung von Viren jedoch nur bedingt wirksam.

6A.2. Wirksame Bestandteile

Das Präparat enthält das nicht aktivierte Protein C sowie Human-Albumin zur Stabilisierung.

6A.3. Physiologische Funktion

Das inhibitorisch wirksame Protein C ist der Präkursor einer Serinprotease – dem **aktivierten Protein C (APC)** – und gehört zu den Vitamin K-abhängigen, in den Hepatozyten synthetisierten Glykoproteinen (2).

Durch den endothelständigen Thrombomodulin/ Thrombin-Komplex wird Protein C zu APC aktiviert. Zusammen mit dem Protein S katalysiert APC die Proteolyse der aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII. Es schaltet dadurch die nachfolgende Aktivierung des Faktors X sowie des Prothrombins – über die sog. Prothrombinase – ab. Hierdurch erlischt die Faktor X-Aktivierung und die Thrombinbildung. Die aktivierte Blutgerinnung kommt zum Stillstand. Mit abnehmender Thrombinkonzentration wird auch der Thrombin-aktivierbare Fibrinolyse-Inhibitor (BAFI) nicht mehr aktiviert, so dass tPA und Plasmin am Fibringerinnsel andocken können. Darüber hinaus inaktiviert APC auch den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI 1) und wirkt durch tPA-Freisetzung profibrinolytisch.

Angeborene Protein C-Mängel können homozygot oder heterozygot vererbt sein. Die Inzidenz des schweren homozygoten oder doppelt heterozygoten Pro-

tein C-Mangels wird mit 1:500.000 bis 1:750.000 angegeben. Ein heterozygoter Protein C-Mangel soll in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:200 bis 1:300 vorkommen; die Diagnose ist wegen des Vorkommens erworbener Protein C-Mängel (s.u.) und der Breite des Normalbereiches oft schwierig. **Bei homozygotem Protein C-Mangel** kann es schon unmittelbar nach der Geburt zu schwersten thrombotischen Entgleisungen – z.B. der Purpura fulminans oder der Thrombose arterieller Gefäße (Niere) – kommen. **Sowohl homozygote als heterozygote Merkmalsträger leiden im späteren Leben an rezidivierenden arteriellen und venösen Thrombosen (1,5).** Mit Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen aus der Gruppe der Cumarine kann es bei diesen Patienten zu Hautnekrosen infolge lokaler thrombosierender Prozesse der Hautgefäße kommen, hervorgerufen durch eine Hyperkoagulämie, die durch die längeren Halbwertszeiten der gerinnungsfördernden Faktoren gegenüber der sehr kurzen Halbwertszeit des Protein C erzeugt wird (s. Kap. 6, 6.3.1.).

Erworbene Mängel an Protein C können durch vermehrten Verbrauch, eingeschränkte Synthese oder beides entstehen.

Ein vermehrter Verbrauch findet sich bei DIC, bei erworbener Purpura fulminans auf dem Boden einer bakteriellen Sepsis oder Varizelleninfektion, bei schwerer Präeklampsie sowie in akuten Phasen von Patienten mit HELLP-Syndrom, SLE, Colitis ulcerosa und bei IgG-Paraproteinämie.

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

Die Kombination von vermehrtem Verbrauch und verminderter Synthese findet man bei terminalen Nierenversagen (Inhibitorbildung), bei Hyperhomozysteinämie, in der postoperativen Phase nach Lebertransplantation und bei chronischer Hämodialyse (6).

6A.3.1. Halbwertszeiten

Die Halbwertszeit beträgt 4,4 bis 15,9 Stunden. Bei gesteigertem Verbrauch ist die Halbwertszeit deutlich verkürzt.

6A.4. Lagerung Haltbarkeit und Packungsgrößen

6A.4.1. Lagertemperatur und-zeit

Protein C-Konzentrat muss bei 2 bis 8 °C gelagert, darf jedoch nicht eingefroren werden. Lichtschutz ist erforderlich. die gebrauchsfertige Lösung muss unverzüglich verwendet werden.

6A.4.2. Packungsgrößen

Packungsgrößen mit 500 und 1.000 IE pro Abfüllung sind erhältlich.

6A.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung

6A.5.1. Anwendungsgebiete

Protein C-Konzentrat ist derzeit zugelassen und damit indiziert zur Behandlung der Purpura fulminans und bei Cumarin-induzierten Hautnekrosen bei Patienten mit schwerem Protein C-Mangel (3,4,7).

Zur Kurzzeitprophylaxe ist Protein C-Konzentrat indiziert bei Patienten mit schwerem kongenitalen Protein C-Mangel, wenn eine oder mehrere folgender Faktoren zutreffen:

- vor Operationen oder invasiven Eingriffen,
- zu Beginn einer Cumarintherapie,
- wenn eine Cumarintherapie allein nicht ausreicht,
- wenn eine Cumarintherapie nicht möglich ist.

Da Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nur für Patienten mit schwerem kongenitalen Protein C-Mangel verfügbar sind, darf Protein C-Konzentrat auch nur für diese Indikationen verwendet werden.

6A.5.2. Dosierung

Die Behandlung mit Protein C-Konzentrat sollte nur unter der Aufsicht eines klinisch erfahrenen Hämostaseologen oder eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren/ -inhibitoren erfahrenen Arztes erfolgen. Ein hämostaseologisches Fachlaboratorium für das Therapiemonitoring soll zur Verfügung stehen.

Anfänglich soll zu Beginn der Therapie eine Aktivität von 100% Protein C angestrebt und für die Dauer der Behandlung Werte über 25% beibehalten werden.

Zur Bestimmung der Recovery und der Halbwertszeit wird vom Hersteller eine **Initialdosis von 60 – 80 IE/ kg KG** angeraten.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Protein C-Aktivitätsbestimmung ab (empfohlen: Bestimmung mit chromogenem Substrat). Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses muss die Aktivität vor Beginn der Substitution, dann bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2 x täglich unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden; ggf. muss das Messintervall verkürzt werden, da bei akuten thrombotischen Ereignissen wie Purpura fulminans, akuter Thrombose und cumarininduzierter Hautnekrose die Halbwertszeit des Protein C deutlich verkürzt sein kann. Deswegen kann zu Beginn einer Therapie mit Protein C-Konzentrat die im Patienten wiedergefundene Protein C-Aktivität deutlich geringer sein, als berechnet. Dosiskorrekturen sind dann notwendig.

Nach erfolgter Therapie sind die Patienten – wenn möglich – auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulanzen umzustellen. Die Substitutionstherapie mit Protein C-Konzentrat ist so lange weiterzuführen, bis eine stabile Antikoagulation erreicht ist. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass die zu wählende Dosis an Cumarinen eher niedriger sein sollte, als sonst standardmäßig verabreicht wird.

6A.5.3. Art der Anwendung

Protein C-Konzentrat wird **nach Auflösen in sterilem Wasser für Injektionszwecke als intravenöse Injektion** verwendet. Das Produkt ist unmittelbar nach der Rekonstitution zu verbrauchen. **Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen!**

Protein C-Konzentrat wird mit einer Injektionsgeschwindigkeit von max. 2 ml/Minute verabreicht. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 10 kg sollte die Injektionsgeschwindigkeit nicht mehr als 0,2 ml/ kg/ Minute betragen.

6A.5.4. Kontraindikationen

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

6A.6. Unerwünschte Wirkungen

s. Kapitel 13

6A.7. Dokumentation

s. Kapitel 1, 1.7

Lieteratur (Kapitel 6A)

1. Branson HE, Marble R, Katz J, Griffin JH: Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983; **2**, 1165-1168.
2. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med*; **314**: 1298-1304 (1986)
3. EMEA – The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/1382/01, Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten, Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): CEPROTIN.
4. Escuriola Ettinghausen C, Veldmann A, Beeg Th, Schneider W et al: Replacement Therapie with Protein C Concentrate in Infants and Adolescents with Meningococcal Sepsis and Purpura Fulminans. *Sem in Thrombosis and Hemostasis*; **25**, 537-541 (1999)
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmermann TS, Kleiss AJ et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* **68**; 1370-73 (1981)
6. Hathaway WE, Goodnight SH: Disorders of hemostasis and thrombosis, McGraw-Hill, Inc. New York 1993, 338-346
7. Schramm W, Spannagl M, Bauer KA Rosenberg RD et al: Treatment of Coumarin-Induced Skin Necrosis with a Monoclonal Antibody Purified Protein C Concentrate. *Arch Dermat*; **129**, 753-756 (1993)

H. Trobisch, H. Rott

7. FAKTOR VIII-KONZENTRATE, FAKTOR VIII / VON WILLEBRAND-FAKTOR-KONZENTRATE, FAKTOR IX-KONZENTRATE, AKTIVIERTE PROTHROMBIN-KOM-PLEX-KONZENTRATE, REKOMBINANTER FAKTOR VIIa

- 7.1. Herstellung
 - 7.1.1. Faktor VIII/ von Willebrand-Faktor-Konzentrate
 - 7.1.2. Faktor IX- Konzentrate
 - 7.1.3. Rekombinante Faktoren-Konzentrate
 - 7.1.4. Aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate
 - 7.1.5. Qualitätskriterien

- 7.2. Wirksame Bestandteile
 - 7.2.1. Faktor VIII-Konzentrate
 - 7.2.2. Faktor VIII / von Willebrand-Faktor-Konzentrate
 - 7.2.3. Faktor IX-Konzentrate
 - 7.2.4. Aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate
 - 7.2.5. Weitere Bestandteile

- 7.3. Physiologische Funktion
 - 7.3.1. Faktor VIII
 - 7.3.2. von Willebrand-Faktor
 - 7.3.3. Faktor IX
 - 7.3.4. Aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate

- 7.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
 - 7.4.1. Lagerungstemperatur und -zeit
 - 7.4.2. Packungsgrößen

- 7.5. Anwendungsgebiete, Dosierung
 - 7.5.1. Allgemeines
 - 7.5.2. Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten
 - 7.5.3. Dosierung
 - 7.5.3.1. Substitution im Kindesalter
bei Hämophilie A, B oder von Willebrand-Syndrom

- 7.5.3.2. Substitution im Erwachsenenalter
bei Hämophilie A, B oder von Willebrand-Syndrom
 - 7.5.3.3. Indikationen und Dosisempfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bei Hämophilie A
 - 7.5.4. Kontraindikationen
 - 7.6. Unerwünschte Wirkungen
 - 7.7. Dokumentation
- Literatur

7. **FAKTOR VIII-KONZENTRATE / FAKTOR VIII / VON WILLEBRAND FAKTOR-KONZENTRATE, FAKTOR IX-KONZENTRATE, AKTIVIERTE PROTHROMBINKOMPLEX-KONZENTRATE, REKOMBINANTER FAKTOR VIIa**

Wichtiger Hinweis:

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

7.1. **HERSTELLUNG**

Humane Faktorenkonzentrate werden aus großen Plasmapools hergestellt. Darüber hinaus sind gentechnisch hergestellte („rekombinante“) Faktor VIII-, Faktor IX- und Faktor VIIa-Konzentrate (5,25,36) im Handel.

7.1.1. **Faktor VIII / von Willebrand Faktor-Konzentrate**

Aus Plasma gewonnene Faktor VIII-/von Willebrand Faktor-Konzentrate werden aus **Kryopräzipitaten** hergestellt, die außer wenig angereichertem Faktor VIII noch von Willebrand Faktor enthalten. Weitere Isolierungsschritte erfolgen u.a. entweder durch Immunaffinitätschromatographie, Ionenaustauscher-Chromatographie oder durch Fällungsverfahren (1,8,16,29). Das letztgenannte Verfahren gewährleistet eine Anreicherung an funktionsfähigem von Willebrand Faktor (10,28).

7.1.2. **Faktor IX-Konzentrate**

Aus Plasma gewonnene Faktor IX-Konzentrate werden aus dem **Überstand eines Kryopräzipitats** und daraus hergestelltem PPSB-Konzentrat gewonnen. Der Faktor IX wird mittels Affinitäts-Chromatographie oder Ionenaustauscher-Chromatographie isoliert. Die jüngste Generation der Faktor

IX-Konzentrate enthält fast nur noch den isolierten Faktor IX und hat weitestgehend die frühere Thrombogenität verloren (12,42).

7.1.3. Rekombinante Faktoren-Konzentrate

Nach Modifikation des genetischen Materials wird dieses in Zellkulturen übertragen, in denen das jeweilige Protein synthetisiert wird. Es sind anschließende Bearbeitungs- und Reinigungsschritte erforderlich, die je nach Produktgeneration die Verwendung von Stabilisatoren (Albumin) erforderlich machen. Es stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die sich in der Art der Herstellung unterscheiden. Die ersten Faktor VIII-Präparate entsprechen dem natürlichen Faktor VIII-Molekül, während ein neueres Zweitgenerationenpräparat aus einem verkürzten Faktor VIII-Molekül (ohne die mittlere B-Domäne) besteht. Die zur Verfügung stehenden Präparate enthalten entweder das natürliche Faktor VIII-Molekül oder ein verkürztes Faktor VIII-Molekül ohne B-Domäne. Weiterhin steht ein rekombinantes Faktor IX-Präparat zur Verfügung. Rekombinanter Faktor VIIa wird als einkettige Form sezerniert und während der Reinigung zu Faktor VIIa aktiviert. Er wird wie aktiviertes PPSB hauptsächlich zur Behandlung von Patienten mit Inhibitoren gegen Faktor VIII verwendet.

7.1.4. Aktivierte Prothombinkomplex-Konzentrate

Aus Plasma gewonnene Aktivierte Prothombinkomplex-Konzentrate werden aus dem **Überstand von Kryopräzipitaten** hergestellt. In Anlehnung an die PPSB-Herstellung erfolgt die gezielte Generierung der Aktivität (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, FEIBA) durch Oberflächenaktivierung (5,23,37).

7.1.5. Qualitätskriterien

Die Qualität eines hämostyptisch wirksamen Faktorenkonzentrates (15,16,19,24,28,32,38) wird bestimmt von:

- dem Ausgangsmaterial,
- dem Isolierungs- bzw. Herstellungsverfahren,

- der Gerinnungsaktivität,
- dem Reinheitsgrad des Konzentrates (spezifische Aktivität, zusätzliche Proteinverunreinigungen),
- dem Virusinaktivierungsverfahren,
- der Immunogenität,
- der Art der Stabilisatoren.

7.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

7.2.1. Faktor VIII-Konzentrate

Faktor VIII-Konzentrate enthalten Gerinnungsfaktor VIII (Faktor VIII:C, d.h. Faktor VIII clotting activity) in hoher Konzentration (8,23,28).

7.2.2. Faktor VIII / von Willebrand Faktor-Konzentrate

Diese Konzentrate enthalten Faktor VIII sowie hämostyptisch wirksamen von Willebrand-Faktor, insbesondere dessen hochmolekulare Multimere (10).

7.2.3. Faktor IX-Konzentrate

Faktor IX-Konzentrate enthalten Faktor IX in hoher Konzentration (12,39).

7.2.4. Aktivierte Prothombin-Komplex-Konzentrate

Aktivierte Prothrombin-Komplex-Konzentrate enthalten eine factor eight inhibitor bypassing acitivity (FEIBA), die biochemisch nicht eindeutig identifiziert ist, z.T. aber aus aktivierten Faktoren des Prothrombinkomplexes wie VIIa, IXa, Xa, IIa besteht (Übersicht s. (5)).

7.2.5. Weitere Bestandteile

Aus Plasma gewonnene Faktorenkonzentrate können je nach Produkt weitere Plasmaproteine in unterschiedlicher Konzentration enthalten: hauptsächlich das als Stabilisator zugesetzte Albumin, in nur noch geringen

Mengen Fibrinogen, Fibronectin, IgG- und IgA-Immunglobuline (8,9). Manche Präparate enthalten kleine Mengen Heparin. Der Reinheitsgrad eines Faktorenkonzentrates wird als **spezifische Aktivität** angegeben in E des wirksamen Faktors/mg Gesamtprotein. Die spezifische Aktivität liegt bei den heutigen Faktor VIII-Konzentraten zwischen 10 - 100 E Faktor VIII/mg Protein, ohne Albumin als Stabilisator z.T. über 2000 E/mg. Die spezifische Aktivität der Faktor IX-Konzentrate liegt über 200 E/mg (12). Einige Faktor IX-Konzentrate enthalten zusätzlich Antithrombin und/oder Heparin. Rekombinante Faktorenkonzentrate enthalten ebenfalls als Stabilisator zugesetztes humanes Albumin. Inzwischen stehen auch Präparate zur Verfügung, bei denen im Endprodukt kein Albumin mehr vorhanden ist.

7.3. **PHYSIOLOGISCHE FUNKTION**

7.3.1. **Faktor VIII**

Faktor VIII ist ein Akutphasenprotein, das vorwiegend in der Leber gebildet wird. Er ist der Cofaktor der Serinprotease Faktor IXa, die im intrinsischen System der Gerinnung den Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Faktor VIII wird durch Thrombin aktiviert und durch aktiviertes Protein C inaktiviert. Die Faktor VIII-Aktivität ist im Plasma von Patienten mit Hämophilie A vermindert, wobei die Blutungsgefährdung mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung korreliert. Der Vererbungsmodus ist X-chromosomal rezessiv. Die Prävalenz wird mit 1:10 000 Knabengeburtungen angegeben.

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

- Die schwere Hämophilie A mit einer Faktor VIII-Restaktivität von $\leq 2\%$ zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Diese Patienten haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk bewirken eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung des Gelenkes (**Hämophile Arthropathie**) (3,29).
- Die mittelschwere Hämophilie ist durch eine Restaktivität von $>2 - \leq 5\%$ definiert. Die Blutungsbereitschaft ist hierbei weniger ausge-

- prägt, Gelenkblutungen treten nur selten auf.
- Die milde Hämophilie A hat eine Faktor VIII-Restaktivität von $>5 - \leq 15$ %, die Subhämophilie A von 15 - 50 %. Die Blutungsneigung wird hierbei oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen manifest.
 - Bei Entwicklung von Alloantikörpern gegen den therapeutisch verabreichten Faktor VIII entsteht eine **Hemmkörperhämophilie**, was bei der Hämophilie A mit einer Prävalenz von ca. 15 % eintritt. Die Inzidenz liegt vermutlich bei ca. 25 % (2). Eine genetisch bedingte Prädisposition scheint zu bestehen (18). Die sehr seltene **spontane Hemmkörperhämophilie** entsteht durch Autoantikörper bei primär gerinnungsnormalen Personen (22).

Die biologische Halbwertszeit von Faktor VIII beträgt 8 - 12 Stunden. Einen erhöhten Faktor VIII-Bedarf bzw. eine verkürzte Halbwertszeit findet man z.B. bei frischen großen Wundflächen, bei erhöhtem Faktorenverlust infolge persistierender Blutung, bei Infektionen, Hyperthyreosen und im Säuglings- und Kleinkindesalter (29).

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

7.3.2. von Willebrand Faktor (vWF)

Der von Willebrand Faktor ist ein hochmolekulares, adhäsives Glykoprotein mit einer multimeren Struktur (Molekulargewicht 500 - 20 000 KD). Er wird in den Endothelzellen und den alpha-Granula der Plättchen gebildet und erfüllt mehrere Funktionen (10,30,33):

- Bei der primären Hämostase verbindet er über seine hochmolekularen Anteile die Plättchen mit dem Kollagen des Subendothels. Die Aktivität des von Willebrand Faktors kann daher als Kollagenbindungsaktivität gemessen werden.
- Er ist an der Plättchenaggregation beteiligt über die Anhaftung an Plättchenmembranrezeptoren. Diese Plättchenaggregation kann in vitro durch

das Antibiotikum **Ristocetin** herbeigeführt werden. Die Aktivität des von Willebrand-Faktors wird daher als Ristocetin-Cofaktor bezeichnet und mittels Ristocetin-Zusatz zum plättchenreichen Plasma gemessen.

- **Als Trägerprotein für Faktor VIII im Plasma, mit dem er einen Komplex bildet, verlängert er die Halbwertszeit des Faktors VIII (44).**

Die biologische Halbwertszeit des von Willebrand-Faktors beträgt 6-12 Stunden. Die Infusion, Subkutan-Injektion oder nasale Applikation des Vasopressin-Analogons DDAVP (Desmopressin) setzt von Willebrand Faktor und Faktor VIII aus körpereigenen Speichern frei und führt zu einem Anstieg auf das ca. Dreifache des Ausgangswertes im Plasma. DDAVP wird daher beim milden von Willebrand-Syndrom Typ 1 und bei der milden Hämophilie A als Hämostyptikum auch für kleinere Blutungen oder operative Eingriffe eingesetzt (10,27).

Das **von Willebrand-Syndrom** wird in **drei Typen** eingeteilt:

- Bei Typ 1 sind die Konzentrationen des von Willebrand Faktors, seine Aktivität und der Faktor VIII gleichermaßen auf 50 - 10 % vermindert.
- Beim Typ 2 ist die Plasmakonzentration der von Willebrand-Moleküle normal bis leicht vermindert, aber die Funktion charakteristisch gestört. Der Typ 2 wird in mehrere Subtypen unterschieden. Am häufigsten ist der Typ 2a mit Fehlen der groß- und mittel-molekularen Multimere. Der Typ 2b ist durch vermehrte Bindungsfähigkeit des von Willebrand Faktors an den Glykoproteinkomplex Ib der Thrombozyten charakterisiert und kann daher mit einer Thrombozytopenie einhergehen. Die Anwendung von DDAVP kann diese verstärken und ist daher bei Typ 2b kontraindiziert. Beim seltenen Typ 2N ist die Faktor VIII-Bindungsfähigkeit des von Willebrand Faktors gestört, so dass in der Diagnostik eine milde Hämophilie A vorgetäuscht werden kann. Typ 2N erfordert eine Therapie mit Faktor VIII/von Willebrand Faktor-Konzentrat.
- Beim Typ 3 fehlt der von Willebrand Faktor, Faktor VIII:C ist auf wenige Prozent reduziert.

Das angeborene von Willebrand-Syndrom Typ 1 ist das häufigste Blutungsleiden (von Willebrand Faktor-Konzentrationen zwischen 25-50%, leichte Form, Prävalenz 1:100 der Normalbevölkerung). Typ 3 hat eine Prävalenz von ca. 1:100 000 (33). **Ein erworbenes von Willebrand-Syndrom** beobachtet man bei bestimmten Medikamenten (z.B. Valproinsäure), bei lymphoproliferativen, seltener bei myeloproliferativen Erkrankungen, monoklonalen Gammopathien, bei Hypothyreosen und bei bestimmten Herzfehlern (30).

7.3.3. Faktor IX

Der Faktor IX ist das Proenzym der Serinprotease Faktor IXa, die in Gegenwart des Cofaktors VIII den Faktor X aktiviert. Faktor IX wird in der Leberzelle gebildet. Er gehört zum Prothrombinkomplex und benötigt somit zu seiner Synthese Vitamin K. Die Faktor IX-Bildung wird von einem Gen auf dem X-Chromosom kodiert. Die Halbwertszeit des Faktors IX beträgt 20 - 24 Stunden. Die Faktor IX-Aktivität ist bei der Hämophilie B vermindert. Die Blutungsgefährdung korreliert mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung. Die Einteilung in Schweregrade entspricht derjenigen der Hämophilie A (37). Die Prävalenz der Hämophilie B beträgt 1 : 200 000 Geburten. Die Prävalenz einer Hemmkörperhämophilie beträgt bei der Hämophilie B ca. 0,5 %.

Die Recovery des rekombinanten Faktor IX scheint um ca. 40 - 50% geringer als die des Plasmafaktors zu sein. Die Halbwertszeit ist identisch (17,35).

7.3.4. Aktivierter Prothrombinkomplex

FEIBA (s. 7.1.4.) kommt in vivo nicht vor. Der Einfluss auf die Blutstillung ist erkennbar an verkürzten Gerinnungszeiten von globalen Testen wie der APTT und der r-Zeit im Thrombelastogramm. Es besteht jedoch keine eindeutige Korrelation zur klinischen Wirksamkeit (5,23).

7.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGSGRÖßEN

7.4.1. Lagerungstemperatur und -zeit

Die Faktorenkonzentrate sollten bei +4°C bis +8°C gelagert werden. Die Haltbarkeitsdauer ist den Packungsbeilagen zu entnehmen. Die gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verbraucht werden.

7.4.2. Packungsgrößen

Übliche Packungsgrößen sind bei:

Faktor VIII:	250/500/1 000 E/Packung
Faktor VIII / von Willebrand Faktor:	250/500/1 000 E/Packung
Faktor IX:	300/600/1 200 E/Packung
Aktiviertes PPSB (FEIBA):	250/500/1 000 E/Packung
Rekombinanter Faktor VIIa:	60/120/240 kE/Packung entspr. 1,2/ 2,4/ 4,8 mg / Packung

7.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG

7.5.1. Allgemeines

Die betreffenden Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden zur Behandlung der Hämophilie A oder B oder des von Willebrand-Syndroms verwendet. Die folgenden Empfehlungen basieren auf den kürzlich erschienenen Konsensusempfehlungen (11,26,39,40,41) und Übersichtsarbeiten zur Hämophiliebehandlung (4,14,16,31,37,40).

Entscheidend sowohl für die Indikation als auch für die Dosierung sind:

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

und

- Kriterien, die die Hämophilie-Therapie beeinflussen:

1. Patientenkollektiv

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

2. klinische Situation

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

und

3. soziale Situation, Patientenwille sowie ärztliche Erfahrung.

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

Die Behandlungen sollten möglichst in einem Hämophiliezentrum ("Comprehensive Care Centre") oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen (40;41, S. 21f)

7.5.2. Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten

Behandlungsmodalitäten:

- Eine **Behandlung bei Bedarf** erfolgt bei spontanen oder traumatischen Blutungen jeglicher Lokalisation, wenn sie ein minimales Ausmaß (z.B. kleine Hautblutungen) übersteigen bzw. wenn mit Komplikationen gerechnet werden muss.

- Eine **blutungsvorbeugende Dauerbehandlung** erfolgt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie in Form der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung mit dem Ziel, eine hämophile Arthropathie zu vermeiden.
- Eine **blutungsvorbeugende Behandlung** erfolgt bei operativen Eingriffen und besonderen körperlichen und psychischen Belastungen (z.B. Rehabilitation, Examen).
- Faktor VIII-Konzentrate werden gegeben bei Verminderung der Faktor VIII-Aktivität bei Hämophilie A und erworbener Hemmkörperhämophilie gegen Faktor VIII.
- Faktor VIII/von Willebrand Faktor-Konzentrate werden gegeben bei Mangel oder Defekt des von Willebrand-Faktors beim angeborenen oder erworbenen von Willebrand-Syndrom und erworbener Hemmkörperhämophilie.
- Faktor IX-Konzentrate werden gegeben beim Faktor IX-Mangel bei Hämophilie B.
- Aktivierte PPSB- und rekombinante Faktor VIIa-Präparate werden vorwiegend zur Behandlung von Patienten mit **Hemmkörpern** gegen Faktor VIII gegeben (5).

7.5.3. Dosierung, Art der Anwendung

Übersichten zur Dosierung der Substitutionstherapie bei Hämophilie A und B sowie dem von Willebrand-Syndrom wurden in den letzten Jahren mehrfach publiziert (14,16,23,28,29,39,40), gleichwohl sind *Dosisfindungsstudien kaum bekannt. Die Dosisempfehlungen beruhen im wesentlichen auf dem Konsensuspapier zu Hämophiliebehandlung in Deutschland, Update 1999* (40).

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

**Eine E/kg KG führt zum Anstieg des jeweiligen Faktors
im Plasma um 1-2 %**

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

Während Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A fast ausschließlich Faktor VIII-Konzentrate benötigen, können die meisten Patienten mit milder Hämophilie A oder von Willebrand-Syndrom Typ 1, abgesehen von bedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit DDAVP behandelt werden (27,35).

- Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden grundsätzlich im Bolus langsam i.v. injiziert.
- Aufgrund der guten Stabilität heutiger Faktorenkonzentrate ist zum Erreichen eines gleichmäßigen Plasmaspiegels *in vielen klinischen Situationen eine kontinuierliche Infusion* möglich. Dadurch kann eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit erreicht werden.
- Die Dosisempfehlungen geben die Spannbreite der üblichen Initialdosis an. Die weitere Dosierung wird durch die jeweilige klinische Situation bestimmt. Sie kann mit Hilfe der Halbwertszeit abgeschätzt und durch Faktorenbestimmung überprüft werden. Zahlreiche Blutungen (z.B. Gelenkblutungen, Epistaxis) können mit 1-2 Injektionen erfolgreich behandelt werden, sofern die Injektionen früh und in ausreichender Dosierung erfolgen. **Grundsätzlich ist eine Behandlung in oder in Zusammenarbeit mit einem Hämophiliezentrum zu empfehlen.**

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

Dauerbehandlung zur Erreichung der unter 6.5.1. angegebenen Therapieziele (23,37):

- Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen (41, S. 24 und 44)
- Beginn nach ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen.

- Ende der Behandlung: in der Regel Ende der Wachstumsphase.
- Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation und Alter.

Mittlere Dosis: 20 – 30 E/kg KG mindestens dreimal / Woche
Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche (37).

Behandlung bei Bedarf im Kindesalter:

Indikation	Mittlere Initialdosis E/kg KG
Bei Gelenk- und Muskelblutungen u.a.:	30 – 40
Lebensbedrohliche Blutung:	50 – 70
<u>Operationen</u>	
bei großen Wundflächen, z.B. TE	80 – 120
bei kleinen Wundflächen	50 – 100

- Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation.
- Dauer: bis zum Abklingen der blutungsbedingten Symptomatik.
- Durch kontinuierliche Infusion ist eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit möglich.

Die Behandlung der **mittelschweren Hämophilie** erfolgt in der Regel bei Bedarf (Dosierung wie bei schwerer Hämophilie). Die Dauerbehandlung bei mittelschwerer Hämophilie ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie bei schwerer Hämophilie.

Die meisten Kinder mit **milder Hämophilie** oder von **Willebrand-Syndrom Typ 1** können ab dem 4. Lebensjahr, abgesehen von bedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem synthetischen Vasopressin-Analogon DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG behandelt werden (27, 30, 37). Wegen der

Gefahr der Hyponatriämie und zerebraler Krampfanfälle ist die Anwendung bei Kleinkindern (<4 Jahren) nicht indiziert.

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

Vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei schwerem von Willebrand-Syndrom Typ 1 oder bei von Willebrand-Syndrom Typ 2 und Typ 3 wird ebenfalls Faktor VIII/von Willebrand Faktor-Konzentrat gegeben. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Situation.

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

Behandlung bei Bedarf:

Indikation / Blutungstyp	Mittlere Initialdosis (E/kg KG) *
<u>Gelenkblutungen / Muskelblutungen:</u>	20 – 40
<u>Lebensbedrohliche Blutung:</u>	40 – 70
<u>Weichteilblutungen</u>	
- bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z.B. Hirnblutungen, Zungenbiss, Carpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkel-, Waden-, Muskelblutungen)	40 – 60
- kleinere Haut- und Muskelblutungen	15 – 30
<u>Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen</u>	
- gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen	30 – 60
- Epistaxis	20 – 40
- Hämaturien	20 – 40
<u>Operationen</u>	
- Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomie	50 – 80
- Operationen mit kleinen Wundflächen (z.B. Zahnextraktionen, Herniotomie)	25 – 40

* (orientierende Spannbreite)

- Durch **kontinuierliche Infusion über mehrere Tage** ist eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit möglich.

Die Behandlung der **mittelschweren Hämophilie** erfolgt in der Regel bei Bedarf (Dosierung wie bei schwerer Hämophilie).

Die meisten Patienten mit **milder Hämophilie A** oder **von Willebrand-Syndrom Typ 1** können, abgesehen von bedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, mit dem synthetischen Vasopressin-Analogon DDAVP (Desmopressin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG behandelt werden (27).

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

Vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei schwerem von Willebrand-Syndrom Typ 1, oder bei von Willebrand-Syndrom Typ 2 und Typ 3 wird ebenfalls Faktor VIII/von Willebrand Faktor-Konzentrat gegeben. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der klinischen Situation.

Eine Dauerbehandlung ist indiziert (14,39,40):

- bei Rezidivblutungen mit der Gefahr irreversibler Schäden,
- bei besonderer körperlicher und psychischer Belastung,
- bei Rehabilitation.

Mittlere Dosis: 20 – 30 E/kg KG mindestens dreimal / Woche
Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche (37).

- **Individuelle Anpassung** und Erhaltungstherapie je nach klinischer Situation erforderlich
- Dauer: bis zu mehrwöchiger Rezidivfreiheit bzw. Wegfallen der auslösenden Indikationsstellung
- Durch **kontinuierliche Infusion über mehrere Tage** ist eine Reduktion

der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit möglich.

Die Indikation zur Dauerbehandlung bei mittelschwerer Hämophilie ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation. Vorgehen und Dosierung wie bei schwerer Hämophilie.

7.5.3.3. Indikationen und Dosisempfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bei Hämophilie A (5,13,39,40)

Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene)

- **Low Responder** (<5 Bethesda-Einheiten, BE, bzw. Möglichkeit des Überspielens mit Faktor-VIII-Konzentrat):
 - a) Faktor VIII hochdosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor VIII-Spiegel,
 - b) Aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate, z.B. FEIBA, Initialdosis: bis 100 E/kg KG, Erhaltungsdosis bis 100 E/kg KG zweimal /Tag, oder: Rekombinanter Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG.

- **High Responder (> 5 BE):**
 - a) Aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate, z.B. FEIBA, Initialdosis: bis 100 E/kg KG, Erhaltungsdosis bis 100 E/kg KG zweimal/Tag, oder: Rekombinanter Faktor VIIa, mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG.

 - b) Bei Notfällen und Versagen von a) ggf. Immunadsorptionsapherese.

Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz

Kinder:

- **Low-Responder (< 5 BE):**
Auch ohne klinische Symptomatik, Dosis: 50 – 100 E/kg KG Faktor VIII-Konzentrat dreimal/Woche bis normale Recovery und Halbwertszeit. Hemmkörperkontrolle ein bis zweimal wöchentlich erforderlich, danach Dauerbehandlung.
- **High-Responder (> 5 BE):**
Faktor VIII-Konzentrat, Dosis: 100 – 200 E/kg KG zweimal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich.

Bei Versagen der Eliminationstherapie Abbruch in der Regel nach einem Jahr.

Erwachsene:

- **Low-Responder (< 5 BE):**
Keine Eliminationstherapie, bei Dauerbehandlung Faktor VIII-Konzentrat, 50 E/kg KG dreimal/ Woche.
- **High-Responder (> 5 BE):**
Faktor VIII-Konzentrat 100 bis 150 E/kg KG zweimal/ Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG zweimal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich.

Bei Versagen der Eliminationstherapie Abbruch in der Regel nach einem Jahr.

7.5.4. Kontraindikationen

- Bei zutreffender Indikationsstellung sind Kontraindikationen für Faktor VIII-/ von Willebrand Faktor-Konzentrate und Faktor IX-Konzentrate nicht bekannt.
- Bei Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie (disseminierten, intravasalen Gerinnung) besteht die Gefahr, dass durch aktivierte PPSB-Präparate (FEIBA) bzw. rekombinante Faktor VIIa-Präparate der Prozess verstärkt werden kann. Bei vermuteter oder nachgewiesener koronarer Herzkrankheit sowie bei akuten Thromboembolien sollten diese nur bei lebensbedrohlichen Blutungen injiziert werden.

7.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

7.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

LITERATUR (Kapitel 7)

1. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ et al: Treatment of Hemophilia with Glycine-precipitated Factor VIII. *N Engl J Med.* **275**, 471-475 (1966)
2. Addiego J, Kasper C, Abildgaard CF et al: Frequency of Inhibitor Development in Hemophiliacs Treated with Low-Purity Factor VIII. *Lancet* **342**, 462-464 (1993)
3. Aledort LM, Haschmeyer R, Petterson H and the Orthopaedic Outcome Study Group: A longitudinal Study of Orthopaedic Outcomes for Severe Factor-VIII-Deficient Haemophiliacs. *J Intern Med.* **236**, 391-399 (1994)
4. Barthels M: Substitutionstherapie der schweren Hämophilie A: Analysen des Behandlungserfolges und Kriterien der Erfolgsbeurteilung. In: G. Landbeck u. R. Marx, 14. Hämophilie-Symposium Hamburg 1983, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1986, pp 301-312
5. Barthels M: Clinical Efficacy of Prothrombin Complex Concentrates and Recombinant Factor VIIa in the Treatment of Bleeding Episodes in Patients with Factor VIII- and IX-Inhibitors. *Thromb. Res.* **95**, 31-38 (1999)
6. Barthels M und Poliwoda H: Gerinnungsanalysen. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1998
7. Barthels M, Sens B, Rienhoff O: Probleme der Selbstbehandlung Hämophiler. In: G. Landbeck u. R. Marx, 15. Hämophilie-Symposium Hamburg 1984, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1986, pp 277-283
8. Beeser H: Characterization of Highly Purified Factor VIII Products. *Ann Hematol* **63**, 126-130 (1991)
9. Berntorp E: Die Auswirkungen einer Substitutionstherapie auf das Immunsystem von Blutern. *Haemostaseologie* **14**, 74-80 (1994)

10. Berntorp E: Plasma Product Treatment in Various Types of von Willebrand Disease. *Haemostasis* **24**, 289-297 (1994)
11. Berntrop E: Guidelines on Treatment of Haemophilia in Sweden. *Haemophilia* **4**, 425-426 (1998)
12. Berntrop E, Björkman S, Carsson M et al: Biochemical and in Vivo Properties of High Purity Factor IX Concentrates. *Thromb. Haemost* **70**, 768-773 (1993)
13. Brackmann HH, Gormsen J: Massive Factor VIII Infusion in Hemophilic Patients with Factor VIII Inhibitor, High Responder. *Lancet* **II**, 933 (1977)
14. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg HJ, Hammerstein U: Long-Term Therapy and On-Demand Treatment of Children and Adolescents with Severe Haemophilia A: 12 Years of Experience. *Haemostasis* **22**, 251-258 (1992)
15. Fricke WA, Lamb MA: Viral Safety of Clotting Factor Concentrates. *Semin. Thromb. Haemost.* **19**, 54-61 (1993)
16. Gill JC: Therapy of Factor VIII Deficiency. *Semin Thromb Hemostas.* **19**, 1-12 (1993)
17. Goldsmith BJC et al: Clinical study comparing the factor IX recovery of a plasma derived and a recombinant factor IX concentrate (Mononine vs. Benefix) in previously treated subjects with moderate or severe hemophilia. *Blood* **94** (Suppl. 1), 238a (1999)
18. Goodeve AC, Preston FE, Peake IR: Factor VIII Gene Rearrangements in Patients with Severe Haemophilia A. *Lancet* **343**, 329-330 (1994)
19. Gürtler L: Nebenwirkungen der Substitutionstherapie. *Haemostaseologie* **14**, 55-59 (1994)

20. Hay CRM, Lozier JN, Lee CA, Lafan M et al: Porcine Factor VIII Therapy in Patients with Congenital Hemophilia and Inhibitors: Efficacy, Patient Selection and Side Effects. *Sem. Hematol.* **31**, 2 (Suppl. 4), 20-25 (1994)
21. Hoyer LW, Wyshock EG, Colman RW: Coagulation Cofactors: Factors V and VIII. In: *Hemostasis and Thrombosis*. R.W. Colman, J. Hirsch, V.J. Marder, E.W. Salzman (Eds.), 3rd Edition, J.B. Lippincott Co. Philadelphia 1994, 109-133
22. Huhmann I, Lechner K: Spontane Faktor VIII-Inhibitoren. *Hämostaseologie* **16**, 164-170 (1996)
23. Kasper CK, Costa e Silva M: Registry of Clotting Factor Concentrates. *World Federation of Hemophilia* No. 6, September 1998
24. Lechner K: Antikörperbildung, die derzeit gravierendste Komplikation der Substitutionstherapie bei Hämophilie. In: Scharrer I, Schramm W (Hrsg.): *26. Hämophilie Symposium Hamburg 1995*. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 61-67 (1999)
25. Lechner K: Indikation und Anwendung von rekombinanten Gerinnungsfaktoren (Faktoren VIIa, VIII, IX) Paul-Martini-Stiftung 1998.
26. Ludlam CA: Haemophilia Care within the United Kingdom. *Haemophilia* **4**, 427-428 (1998)
27. Lusher JM: Response to 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin in von Willebrand Disease. *Haemostasis* **24**, 276-284 (1994)
28. Mannucci PM, Tenconi PM, Castaman G, Rodeghiero F: Comparison of Four Virus-Inactivated Plasma Concentrates for Treatment of Severe von Willebrand-Disease: A Cross Over Randomized Trial. *Blood* **79**, 3130-3137 (1992)
29. Mannucci PM: Moderne Therapieformen zur Behandlung von Hämophilie. *Hämostaseologie* **14**, 60-68 (1994)

30. Montgomery RR, Collier BS: Von Willebrand Disease. In: Hemostasis and Thrombosis. R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salzman (Eds.), 3rd Edition, J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1994, 134-168
31. Nilsson IM: Experiences with Prophylaxis in Sweden. Semin. Hematology **30**, Suppl. 2, 16-19 (1993)
32. Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG: A Higher than Expected Incidence of Factor VIII Inhibitors in Multitransfused Haemophilia A Patients Treated with an Intermediate Purity Pasteurized Factor VIII Concentrate. Thrombos Haemost. **69**, 115-118 (1993)
33. Ruggeri ZM: Pathogenesis and Classification of von Willebrand Disease. Haemostasis **24**, 265-275 (1994)
34. Sadler JE: A Revised Classification of von Willebrand Disease. Thromb Haemost **71**, 520-525 (1994)
35. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A: Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. Haemophilia **6**, 1-10 (2000).
36. Scharrer I: Rekombinante Faktor VIII-Konzentrate. Haemostaseologie **14**, 69-73 (1994)
37. Schimpf K: Therapie der Hämophilien. Haemostaseologie **14**, 44-54 (1994)
38. Schramm W: Experience with Prophylaxis in Germany. Semin Hematol. **30**, Suppl. 2, 12-15 (1993)
39. Schramm W: Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) – Ärztlicher Beirat. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. 11. März 1993. Haemostaseologie **14**, 81-83 (1994)

40. Schramm W: Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliekommision, update 1999, Hämophilieblätter **34**, 62-65 (2000)
41. Schramm W: Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use: Conference Proceedings, Wildbad Kreuth 20 – 22 May 1999. ISBN 3-00-005705.
42. Thompson AR: Factor IX Concentrates for Clinical Use. Semin Thromb Hemostas. **19**, 25-36 (1993)
43. United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation (UKHCDO) Prophylaxis in the Treatment of Haemophilic Boys. 1994.
44. Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ: Factor VIII and von Willebrand Factor. Thromb. Haemost. **79**, 456-465 (1998)

W. Schramm, M. Barthels

8. FIBRINOGEN, FAKTOR XIII-KONZENTRATE, FIBRINKLEBER

- 8.1. Herstellung
- 8.2. Wirksame Bestandteile
 - 8.2.1. Fibrinogenkonzentrat
 - 8.2.2. Faktor XIII-Konzentrat
 - 8.2.3. Fibrinkleber
- 8.3. Physiologische Funktion
 - 8.3.1. Fibrinogen
 - 8.3.2. Faktor XIII
 - 8.3.3. Fibrinkleber
- 8.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
 - 8.4.1. Lagerungstemperatur und -zeit
 - 8.4.2. Packungsgrößen
- 8.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 8.5.1. Allgemeines
 - 8.5.2. Indikationen
 - 8.5.2.1. Fibrinogen- und Faktor XIII-Konzentrat
 - 8.5.2.2. Fibrinkleber
 - 8.5.3. Dosierung
 - 8.5.3.1. Fibrinogen
 - 8.5.3.2. Faktor XIII
 - 8.5.4. Kontraindikationen
 - 8.5.4.1. Fibrinogen
 - 8.5.4.2. Faktor XIII
 - 8.5.4.3. Fibrinkleber
- 8.6. Unerwünschte Wirkungen
- 8.7. Dokumentation

Literatur

8. FIBRINOGEN, FAKTOR XIII-KONZENTRATE, FIBRINKLEBER

Wichtiger Hinweis:

Für Fibrinogen, Faktor XIII-Konzentrate und Fibrinkleber besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

8.1. HERSTELLUNG

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

8.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

8.2.1. Fibrinogenkonzentrat

Das einzige in Deutschland kommerziell verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil Humanfibrinogen (Gerinnbarkeit > 80 %) sowie als Stabilisator Humanalbumin.

8.2.2. Faktor XIII-Konzentrat

Das einzige in Deutschland kommerziell verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil den fibrinstabilisierenden Faktor XIII, und zwar sowohl die Untereinheit Faktor XIII A (Träger der Aktivität) als auch die Untereinheit Faktor XIII B (Trägerprotein), sowie Humanalbumin und Glukose als Stabilisatoren.

8.2.3. Fibrinkleber

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

8.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

8.3.1. Fibrinogen

Fibrinogen wird zur Stillung oder Verhütung von Blutungen bei Hypo- oder Dysfibrinogenämien eingesetzt. Das wasserlösliche Fibrinogen ist das Substrat der plasmatischen Blutgerinnung. Durch die Einwirkung des Enzyms Thrombin präzipitiert es an den Wundflächen als festes netzförmiges Fibrin. Fibrinogen ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 340 000 Dalton. Es wird in der Leber gebildet. Die biologische Halbwertszeit beträgt 96-120 Stunden. Die normale Fibrinogenkonzentration liegt zwischen 2 - 3 g/L Plasma. Fibrinogen ist ein Akutphasenprotein, das bei Infektionen, postoperativ und in anderen Situationen rasch bis auf Werte von über 10 g/L ansteigen kann. Erworbene Fibrinogenmangelzustände sind selten. Einen Fibrinogenmangel infolge erhöhten Umsatzes findet man bei disseminierter intravasaler Gerinnung, reaktiven oder therapeutischen Hyperfibrinolyse und nach schwerem Blutverlust. Ein erworbener Fibrinogenmangel infolge Synthesestörung kommt bei ausgeprägtem Leberparenchymschaden oder infolge Asparaginasetherapie vor, eine erworbene Dysfibrinogenämie gleichfalls bei ausgeprägtem Leberparenchymschaden. Kongenitale Defekte des Fibrinogens (Hypo- oder Dysfibrinogenämien) sind extrem selten (1,5). Die Blutungsneigung bei Hypofibrinogenämien ist meist gering. Angeborene Hypofibrinogenämien weisen selbst bei Fibrinogenspiegeln bis zu 0,2 g/L oft keine spontane Blutungsneigung auf. Für Operationen reicht im Allgemeinen je nach Größe der Wundfläche ein Fibrinogenspiegel von >1,0 bis > 1,5 g/L aus. Bei angeborenen Dysfibrinogenämien ist zwischen genetischen Defekten zu unterscheiden, die mit einer erhöhten Thrombosebereitschaft und solchen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen. Nur letztere sind substitutionsbedürftig. Die Blutungsbereitschaft bei Dysfibrinogenämien ist meist schwach ausgeprägt, kann jedoch perioperativ, insbesondere post partum erheblich sein. Die kongenitale Afibrinogenämie geht mit einer schweren Blutungsneigung einher. Auch die erworbene Hypofibrinogenämie auf dem Boden einer gleichzeitigen systemischen Hyperfibrinolyse hat ein hohes Blutungsrisiko.

8.3.2. Faktor XIII

Der aktivierte Faktor XIIIa (fibrinstabilisierender Faktor XIII) ist eine Transglutaminase, die in Gegenwart von Calciumionen Fibrin kovalent quervernetzt, damit die mechanische Festigkeit der Fibrinfasern erhöht und sie vor vorzeitiger Fibrinolyse schützt. Faktor XIII bindet sich im Blut an Fibrinogen, mehr noch an Fibrin, und wird durch Thrombin aktiviert. Faktor XIII kommt im Plasma, in den Plättchen, aber auch in Geweben vor. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 22 mg/L, die biologische Halbwertszeit 96-120 Stunden. Faktor XIII spielt eine physiologische Rolle bei der Hämostase, der Wundheilung und bei der Erhaltung der Schwangerschaft (6).

Die Blutungsneigung korreliert weitgehend mit dem Ausmaß des Faktor XIII-Mangels. Patienten mit ausgeprägtem, angeborenem Faktor XIII-Mangel neigen insbesondere zu Nabelschnurstumpfblutungen, Wundheilungsstörungen und intrakraniellen Blutungen, Frauen zu habituellen Aborten. Darüber hinaus treten wie bei den Hämophilien Haut-, Schleimhaut-, Weichteil- und Gelenkblutungen auf. Im Allgemeinen kommt es bei Faktor XIII-Spiegeln über 7% zu keiner spontanen Blutungsneigung. Allerdings wurden vereinzelt bei heterozygoten Patienten postoperativ oder nach Traumen schwere Blutungen beobachtet. Der angeborene Faktor XIII-Mangel ist extrem selten. Ein erworbener Faktor XIII-Mangel kommt hingegen häufiger vor. Er kann bedingt sein durch einen erhöhten Umsatz (z.B. infolge intravasaler Gerinnung, Sepsis, entzündlichen Darmerkrankungen, hämatologischen Systemerkrankungen, erhöhtem Blutverlust) oder durch verminderte Synthese (z.B. bei Lebererkrankungen). Extrem selten bilden sich Inhibitoren (Antikörper) beim angeborenen Faktor XIII-Mangel infolge der Substitutionstherapie oder als Autoantikörper infolge bestimmter Medikamente (Isoniazid) oder Grunderkrankungen (SLE) (2,3).

8.3.3. Fibrinkleber

Der Fibrinkleber wird sowohl bei Patienten mit einem normalen Gerinnungssystem als auch bei Patienten mit Koagulopathien zur Verbesserung der lokalen Blutstillung eingesetzt. Dies kann zur Verringerung des Bedarfs an Faktorenkonzentraten führen (7,10).

8.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGS-GRÖSSEN

8.4.1. Lagerungstemperatur und -zeit

Die Faktorenkonzentrate sollen bei +4°C bis +8°C gelagert werden, der Fibrinkleber ggf. auch tiefgefroren. Die Haltbarkeitsdauer ist den Packungsbeilagen zu entnehmen. Die gebrauchsfertige Lösung sollte sofort verbraucht werden.

8.4.2. Packungsgrößen

Fibrinogen:	1 g/50 ml; 2 g/100 ml
Faktor XIII-Konzentrat:	250 E/4 ml; 1250 E/20 ml
Fibrinkleber:	
Beriplast [®] Combi Set (Trockensubstanzen):	0,5 ml/1,0 ml/3,0 ml
TISSUCOL Duo S (2 tiefgefrorene Lösungen):	0,5 ml/1,0 ml/2,0 ml/5,0 ml
TISSUCOL [®] -Kit (Trockensubstanzen):	0,5 ml/1,0 ml/2,0 ml/5,0 ml

8.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

8.5.1. Allgemeines

8.5.1.1. Angeborener Fibrinogen oder Faktor XIII-Mangel

Diese Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden zur Behandlung oder Verhütung von Blutungen bei angeborenen Fibrinogen- und/oder Faktor XIII-Mangelzuständen verwendet (s. Tabelle) (3,5,11). Auch hier sind sowohl für die Indikation als auch für die Dosierung Behandlungsziele und -kriterien zu berücksichtigen, wie sie in Kap. 7 aufgeführt sind. *Kontrollierte Studien liegen wegen der Seltenheit dieser Defekte nicht vor.*

Tabelle**Substitutionstherapie bei angeborenem Fibrinogen- oder Faktor XIII-Mangel**

Defekt	Maßnahme
angeborene Hypofibrinogenämie (Fibrinogen $0,2 \leq 1,5$ g/L) angeborene, hämorrhagische Dysfibrinogenämie oder angeborener, milder Faktor XIII-Mangel (Faktor XIII $> 5 - 30\%$)	Im Allgemeinen keine Substitutionstherapie erforderlich, ggf. bei operativen Eingriffen mit großen Wundflächen und/oder erhöhter Blutungsgefahr sowie bei Lumbal- und Epiduralpunktionen und Organbiopsien.
angeborene Afibrinogenämie (Fibrinogen $< 0,2$ g/L)	Vor allen operativen Eingriffen muss die Plasmakonzentration des Fibrinogens in den Referenzbereich angehoben und bis zur Wundheilung in diesem Bereich gehalten werden. In seltenen Fällen kann eine vorbeugende Dauerbehandlung erforderlich werden.
angeborener, schwerer Faktor XIII-Mangel	Bei allen operativen Eingriffen muss der Faktor XIII im Referenzbereich liegen (60-120%) und bis zur Wundheilung in diesem Bereich gehalten werden. Eine vorbeugende Dauerbehandlung 1 x monatlich ist zu empfehlen.

8.5.1.2. Erworbenener Fibrinogen- und/oder Faktor XIII-Mangel

Mit Ausnahme von Blutungen oder unmittelbar drohenden Blutungen (z.B. bei invasiven Eingriffen) infolge **nachgewiesenen** Fibrinogen- oder Faktor XIII-Mangels ist eine Substitution nicht erforderlich.

8.5.2. Indikationen

8.5.2.1 Fibrinogen- und Faktor XIII-Konzentrat

Die Substitutionstherapie mit Fibrinogen- und/oder Faktor XIII-Konzentrat ist indiziert:

- therapeutisch zur Stillung von Blutungen bei nachgewiesenem Faktor XIII- oder bei Fibrinogenmangel sowie bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien,
- prophylaktisch zur Verhütung von Blutungen bei nachgewiesenem Faktor XIII- und/oder Fibrinogenmangel, sowie bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien:
 - vorbeugende ärztlich kontrollierte Dauerbehandlung (Heimselfbehandlung) bei angeborenem schwerem Fibrinogen- oder Faktor-XIII-Mangel zur Verhütung von häufigen Blutungen oder Blutungsrezidiven, in der Gravidität zur Erhaltung der Schwangerschaft, hier auch ggf. bei hämorrhagischen Dysfibrinogenämien (3),
 - perioperativ bei Eingriffen mit Blutungsgefahr,
- bei Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen, die ursächlich auf einen Fibrinogen- bzw. Faktor-XIII-Mangel zurückgeführt werden können,
- bei Fibrinogenmangel infolge disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) in der Gravidität (z.B. vorzeitige Plazentalösung, Fruchtwasserembolie), wenngleich hier primär die Gabe von GFP vorzuziehen ist. (4).

Wichtige Hinweise:

Eine Fibrinogen-Verminderung kann auch durch eine erhöhte fibrinolytische Aktivität verursacht sein (Bestimmung der Fibrinspaltprodukte (D-Dimer), Plasmin-Antiplasminkomplex). Bei Blutungen kann die Gabe von Antifibrinolytika (Aprotenin) erforderlich werden. Eine Fibrinogen-Substitution ist meist nicht erforderlich.

8.5.2.2. Fibrinkleber

Der Fibrinkleber wird bei Operationen zur lokalen Blutstillung von großen blutenden Parenchymflächen und zur Stillung von blutenden gastro-intestinalen Ulcera, zur Fixierung von Transplantaten, zum Kleben von Nervenenden, zur Abdichtung von Gefäßprothesen u.a.m. verwendet (7,9,10).

8.5.3. Dosierung

8.5.3.1. Fibrinogen

Die erforderliche Dosis wird aus dem Plasmavolumen (= 40 ml/kg KG) überschlägig nach der Formel berechnet (1):

$$\text{erforderl. Fibrinogendosis (g)} = \text{erwünschter Anstieg (g/L)} \times \text{Plasmavolumen (L)}.$$

Im Anschluss an eine Fibrinogensubstitution sollte die minimale Plasmakonzentration 1,5 g/L Plasma betragen. Bei Erwachsenen sind im allgemeinen Einzeldosierungen von 3-6 g erforderlich (11).

Die Halbwertszeit (96-120 Std.) ist zu berücksichtigen. Bei verkürzter Halbwertszeit sind die Fibrinogenkonzentrationen häufiger zu kontrollieren.

8.5.3.2. Faktor XIII

Für die Dosierung der Faktor XIII-Konzentrate gilt prinzipiell dasselbe wie für die Faktor VIII- und IX-Konzentrate:

$$1\text{E/kg KG Faktor XIII führt zu einem Anstieg der Plasmaaktivität um } 1 - 2 \text{ \%}.$$

Wiederholte Injektionen sind wegen der langen biologischen Halbwertszeit (100-120 Std.) wesentlich seltener erforderlich als bei den anderen Faktorenmangelzuständen. Im Einzelfall ist auch beim Faktor XIII die Halbwertszeit zu berücksichtigen.

8.5.4. Kontraindikationen

8.5.4.1. Fibrinogen

Manifeste Thrombosen und Herzinfarkt gelten als Gegenanzeigen außer bei lebensbedrohlichen Blutungen.

Bei disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) ist die Substitution von Fibrinogen gefährlich, da bei weiterbestehender Fibrinbildung die Zufuhr von Fibrinogen die Fibrinbildung in der Mikrozirkulation verstärkt und damit das Multiorganversagen fördern kann. Die Gabe von Fibrinogen ist daher nur indiziert, wenn der Prozess der intravasalen Gerinnung nicht mehr weiterbesteht und/oder wenn durch entsprechende therapeutische Maßnahmen der Fibrinumsatz zuvor normalisiert wurde, erkennbar am Ansteigen der Fibrinogenkonzentration (1) (s.o. 8.5.2.1.).

8.5.4.2. Faktor XIII

Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt. Bei frischen Thrombosen ist wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung Vorsicht geboten.

8.5.4.3. Fibrinkleber

Für den Fibrinkleber sind keine Kontraindikationen bekannt.

8.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

8.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

LITERATUR (Kapitel 8)

1. Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York. 6. Auflage 1998.
2. Egbring R, Kröniger A, Seitz R: Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hämostaseologie* **16**, 174-179 (1996).
3. Egbring R, Seitz R, Kröniger A: Faktor XIII-Mangelkrankungen: Klinik und Therapie. In: *Hämostaseologie*. G. Müller-Berghaus und B. Pötzsch Herg., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998, S. 299-303.
4. Kolben M und Graeff H: Hämostaseologische Störungen während der Schwangerschaft und Geburt: Pathogenese, Diagnose und Therapie. In: *Hämostaseologie*. G. Müller-Berghaus und B. Pötzsch Hrsg., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998, S. 509-521.
5. McDonagh J, Carrell N, Lee MH: Dysfibrinogenemia and other Disorders of Fibrinogen structure and Function. In: R. W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salzman (Eds): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1994, pp 314-334.
6. Muszbek L., Yee VC, Hevessy Z: Blood coagulation factor XIII: Structure and function. *Thromb. Res.* **94**, 271-305 (1999).
7. Radosevich M, Goubrand HA, Burnouf T: Fibrin Sealant: Scientific Rationale, Production Methods, Properties, and Current Clinical Use. *Vox Sang* **72**, 133-143 (1997)
8. Rasche H und Diekamp U: Die Therapie zytostaticabedingter Hämostasestörungen. *Hämostaseologie* **8**, 27-33 (1988).
9. Rutgeerts P., Rauws E., Wara P., Swain P. et al: Randomised Trial of Single and Repeated Fibrin Glue Compared with Injection of Polidocanol in Treatment of Bleeding Peptic Ulcer. *Lancet* **350**, 692-696 (1997)

10. Scheele J (Hrsg). Fibrinklebung. Springer Verlag Heidelberg-Berlin 1994.
11. Schopen G, Bonik K, Rosenkranz G: Fibrinogensubstitution mit Haemocomplettan HS. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. Hämostaseologie **14**, 140-148 (1994).

M. Barthels, W. Schramm, H. Graeff

9. ANTITHROMBIN

- 9.1. Herstellung
 - 9.1.1. Qualitätskriterien
- 9.2. Wirksame Bestandteile
- 9.3. Physiologische Funktion
- 9.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
- 9.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 9.5.1. Indikationen
 - 9.5.1.1. Angeborener Mangel an Antithrombin
 - 9.5.1.2. Erworbener Mangel an Antithrombin
 - 9.5.1.2.1. Verminderte Synthese
 - 9.5.1.2.2. Gesteigerter Verbrauch
 - 9.5.1.2.3. Fehlende Indikationen
 - 9.5.2. Kontraindikationen
- 9.6. Unerwünschte Wirkungen
- 9.7. Dokumentation

Literatur

9. ANTITHROMBIN

Wichtiger Hinweis:

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

9.1. HERSTELLUNG

Humane Antithrombin-Konzentrate werden aus großen Pools humanen Plasmas durch Affinitäts- oder Ionenaustausch-Chromatographie und weitere Reinigungsschritte hergestellt (3,22,24).

9.1.1. Qualitätskriterien

Bezüglich der Auswahl der Ausgangsplasmen ist neben den serologischen Testungen bei jeder Einzelspende und der Sperrlagerung auch eine NAT/PCR-Testung der Plasmapools auf Hepatitis C (HCV) vorgeschrieben (22). Darüber hinaus wird bei einigen Herstellern eine zusätzliche NAT/PCR-Testung der Plasmapools auf HBV, HIV, HAV und Parvovirus B 19 durchgeführt.

9.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

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

9.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Antithrombin (frühere Synonyme: Antithrombin III, progressives Antithrombin, Heparin-Co-Faktor) gehört zur Familie der Serinproteasen-Inhibitoren (SERPINE) und wird in den Leberzellen synthetisiert. Seine Syn-

these ist unabhängig von einer ausreichenden Vitamin-K Zufuhr. Die Konzentration im menschlichen Plasma beträgt 0,15 - 0,39 g/L, die Aktivität, bezogen auf ein Standardhumanplasma, liegt zwischen 80 - 120 %. Die biologische Halbwertszeit beträgt 1,5 - 2,5 Tage (4). Neben dem frei im menschlichen Plasma zirkulierenden Antithrombin ist der überwiegende Teil durch Heparan an die Gefäß-Endothelzellen gebunden (4).

Antithrombin ist der wichtigste Inhibitor des Thrombins und des Faktors Xa (4,24). Daneben hemmt es auch in geringerem Ausmaß die aktivierten Gerinnungsfaktoren IX, X, XI und XII sowie in geringem Ausmaß FVII a. Die aktivierten Gerinnungsfaktoren (Proteasen) werden durch Antithrombin unter Bildung irreversibler Komplexe – bestehend aus Antithrombin und der jeweiligen Protease - gehemmt (4,11,34). Unter physiologischen Bedingungen ist die Affinität von Thrombin zu seinem Substrat, Fibrinogen, deutlich höher als zum Antithrombin. Erst wenn die kompartmentäre Konzentration des Fibrinogens unter der Katalyse des Thrombins absinkt, beginnt Thrombin mit der Hydrolyse des Antithrombins. Die Inaktivierung der aktivierten Gerinnungsfaktoren – Thrombin und Faktor Xa - durch Antithrombin ist ein zeitaufwendiger Prozess, der jedoch in Anwesenheit von Heparin und Heparan, die als biologische Katalysatoren wirken, exponentiell beschleunigt wird (4,24,34). Nach Ausbildung des irreversiblen Antithrombin-Proteasen-Komplexes dissoziiert das Heparin vom Komplex und steht zur Reaktion mit weiteren Antithrombin-Molekülen zur Verfügung. Die Komplexe aus Antithrombin und aktivierten Gerinnungsfaktoren werden im RES abgebaut (4).

Neben seiner inhibitorischen Aktivität in der Gerinnung besitzt Antithrombin auch entzündungshemmende Eigenschaften (13).

Durch die Bindung von Antithrombin an heparinähnliche Glykosaminoglykane der Endothelzellen kommt es zur Freisetzung von Prostacyclin aus Endothelzellen. Diese Prostacyclinausschüttung bewirkt eine verminderte Freisetzung von Zytokinen aus aktivierten Monozyten bzw. Sauerstoffradikalen aus Granulozyten sowie eine Hemmung der Plättchenadhäsion und -aggregation (13).

Der **angeborene Antithrombin-Mangel** ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die zu einer verminderten Aktivität des Antithrombin bei erniedrigter oder normaler Antithrombin-Protein-Konzentration führt. Die Prävalenz der Erkrankung wird unterschiedlich angegeben mit 1: 5000 bis 1:40.000. Die Patienten weisen Antithrombinaktivitäten um 50 % auf. Bis zum 50. Lebensjahr haben zwei Drittel aller Patienten eine thromboembolische Erkrankung durchgemacht, vor allem in Form von Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen und/oder von Lungenembolien (11,26,30).

Erworbener Mangel an Antithrombin kann infolge einer verminderten Synthese, eines vermehrten Verbrauchs oder durch Verlust entstehen (11,30). Eine **verminderte Synthese** von Antithrombin ist bedingt durch einen akuten oder chronischen Leberparenchymschaden. Dabei ist die Synthese von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren meist in gleicher Weise erniedrigt. Ein akutes Leberversagen führt zu einer drastisch verminderten Synthese. Zusätzlich besteht oft auch ein gesteigerter Verbrauch (DIC) (6,11,14,15,17,23,25,33).

Ein **gesteigerter Verbrauch** von Antithrombin tritt vor allem bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) auf (10,11,18,19,20,31). Eine DIC ist keine primäre Störung des Gerinnungssystems, sondern Folge bestimmter Krankheitszustände wie z.B. Sepsis (31), geburtshilfliche Komplikationen (27), maligne Erkrankungen u.a.m. Die Diagnose einer DIC wird unter Berücksichtigung des auslösenden Krankheitszustandes, des klinischen Bildes und eindeutiger pathologischer hämostaseologischer Befunde (wie z.B. Thrombozytensturz, Antithrombin-Aktivitätsverlust, erhöhte Konzentrationen der D-Dimere bzw. der Fibrinmonomere) gestellt (11).

Eine intravasale Aktivierung der Blutgerinnung kann einerseits zum Multiorganversagen, andererseits durch den Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, gefolgt von einer reaktiven Hyperfibrinolyse, zu Blutungen führen. Unter der Vorstellung, dass Antithrombin die aktivierten, im Gefäßsystem zirkulierenden Gerinnungsfaktoren inhibiert, wurden Antithrombin-Konzentrate in Einzelfällen (10,12,18,27), in tierexperimentellen (5,8,20,21,23,29) und in klinischen Studien (1,7,9,12,13,32) eingesetzt mit dem Ziel, die DIC zu unterbrechen und ein Multiorganversagen zu verhin-

dern. In diesen Studien konnten zwar die Dauer der DIC signifikant gesenkt und die Organfunktionen verbessert werden, die Mortalität in den Antithrombin-Gruppen war jedoch nicht signifikant reduziert. Der Nachweis einer Senkung der Letalität einer DIC durch Gabe von Antithrombin-Konzentraten anhand prospektiver, kontrollierter klinischer Studien wurde bislang ebenfalls nicht erbracht.

Ein **erhöhter Verlust von Antithrombin** liegt beim nephrotischen Proteinverlustsyndrom vor. Auch bei einem Aszites kann Antithrombin in die Aszitesflüssigkeit verloren gehen (30).

9.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGSGRÖSSEN

Antithrombin-Konzentrate sollen bei Temperaturen zwischen +2 und +8°C aufbewahrt werden. Da die Stabilität des lyophilisierten Produktes der verschiedenen Hersteller unterschiedlich ist, sind die Packungsbeilagen zu beachten. Die gebrauchsfertige Lösung ist umgehend zu verbrauchen, sofern vom Hersteller keine Stabilitätsdaten für längere Zeiträume vorliegen. Geläufige Packungsgrößen sind 500, 1.000, 1.500 E.

9.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

9.5.1. Indikationen

9.5.1.1. Angeborener Mangel an Antithrombin

Aufgrund langjähriger klinischer Erfahrungen können Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel in der Regel effektiv mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. Treten thromboembolische Erkrankungen auf, ist eine lebenslange Behandlung erforderlich.

Die nachfolgenden Anwendungen von AT basieren ausschließlich auf klinischen Erfahrungen, prospektive Studien fehlen:

- Optimierung einer Heparintherapie, z. B. bei extrakorporaler Zirkula-

tion, und zur Rethromboseprophylaxe, bis die Umstellung auf orale Antikoagulation abgeschlossen ist,

- Vermeidung von Thromboembolien in Situationen, die mit erhöhtem Thromboembolie-Risiko einhergehen (z.B. Hüftgelenksarthroplastik),
- bei Neugeborenen mit angeborenem Antithrombin-Mangel zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen in der Nachgeburtsphase (28).
- Ein besonderes Problem stellt die **Schwangerschaft bei angeborenem Antithrombin-Mangel** dar. Zur Verhütung von thromboembolischen Komplikationen ist hier die engmaschig kontrollierte Therapie mit niedermolekularen Heparinen indiziert. Bei besonderer Thromboseneigung (Rezidivthrombosen, Kombination mit weiteren genetischen Thrombophiliedefekten (Faktor V Leiden Mutation, Prothrombinmutation, Protein C- und Protein-S-Mangel) ist die zusätzliche Gabe von AT indiziert (2).

Wird die Indikation zur Substitution mit Antithrombin gestellt, so muss eine Antithrombin-Aktivität im Plasma von 80 % aufrechterhalten werden.

Die **erforderliche Dosis** lässt sich nach folgender Regel abschätzen (22):

1 Einheit AT /kg Körpergewicht hebt die Antithrombin-Aktivität um 1-2 % an.

Bei einer gleichzeitig mit der Antithrombin-Substitution durchgeführten Heparintherapie ist die Verkürzung der Halbwertszeit von 1,5-2,5 Tagen auf weniger als einen Tag zu berücksichtigen.

9.5.1.2. Erworbener Mangel an Antithrombin

Die Voraussetzung für eine sinnvolle und wirkungsvolle Therapie mit AT ist in jedem Falle eine detaillierte Gerinnungsanalyse. Diese sollte mindestens folgende Parameter umfassen:

- Thromboplastinzeit (nach Quick), ggf. Bestimmung der Faktorenaktivitäten II, VII und X
- PTT
- Antithrombin-Aktivität
- Thrombozytenzahl
- Fibrinogen
- D-Dimere und ggf. Fibrin-Monomere und hochmolekulare Fibrinogenspaltprodukte

9.5.1.2.1. Verminderte Synthese

Bei akutem oder chronischem Leberparenchymschaden kann in seltenen Fällen ein erhöhtes Thromboembolierisiko bestehen.

Tritt bei solchen Patienten eine Blutung auf, die durch einen Mangel an Faktoren II, VII, IX und X ausgelöst ist, so ist die Gabe von PPSB-Konzentraten indiziert (s. Kap. 6, 6.5.1.). Um die PPSB-Therapie zu ermöglichen und einer therapieinduzierten DIC vorzubeugen, muss die Antithrombin-Aktivität **vorher** durch Antithrombin-Substitution auf Werte von 80 % angehoben werden.

9.5.1.2.2. Gesteigerter Verbrauch von Antithrombin

Durch Gabe von Antithrombin wurde versucht, ein Multiorganversagen und andere Folgeerkrankungen einer DIC zu mitigieren. *Diese Indikation ist nicht durch entsprechende klinische Studien gesichert*; hierzu liegen lediglich positive Erfahrungsberichte vor (18).

HINWEIS:

Eine Substitutionstherapie mit Antithrombin kann eine laufende Heparintherapie so verstärken, dass eine Blutungsgefahr durch überschießende Heparinwirkung entsteht.

9.5.1.2.3. Die Gabe von Antithrombin ist nicht indiziert bei:

- Leberzellschädigung bzw. Verminderung des Leberparenchyms, wenn ein ausgeglichenes Hämostasepotential auf niedrigem Niveau ohne Anzeichen einer DIC vorliegt und kein Blutungsrisiko besteht (26).
- erhöhtem Verlust von Antithrombin bei nephrotischem Syndrom und Aszites, da intravasal zugeführtes Antithrombin renal schnell wieder ausgeschieden wird bzw. in den Aszites abwandert und damit seine Funktion nicht erfüllen kann (26).
- Hämodilution, da Inhibitoren und Prokoagulatoren in gleicher Weise durch Verdünnung erniedrigt worden sind.

9.5.2. Kontraindikationen

- Heparin-haltige Antithrombin-Konzentrate bei Patienten mit bekannter Heparin-induzierter Thrombozytopenie.
- Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf Bestandteile des Präparates.

9.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

9.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

Literatur (Kapitel 9)

1. Baudo F, Caimi TM, deCataldo F, Ravizza A et al: Antithrombin III (ATIII) Replacement Therapy in Patients with Sepsis and/or Postsurgical Complications: a Controlled Double-Blind, Randomized, Multicenter Study. *Intensive Care Med*, **24**, 336-342 (1998)
2. Bondel-Hill E, Mant I: The pregnant antithrombin III deficient patient: management without antithrombin III concentrate. *Thromb Res* **65**, 193-198 (1992)
3. Commission of the european communities: Core summary of product characteristics antithrombin III; pp 163-167; 1992
4. Comp PC: Control of coagulation reactions. in: Hematology, 4th. International Edition, (Eds. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA McGraw-Hill) New York, 1991, pp 1304-1312
5. Dickneite G, Paques EP: Reduction of Mortality with Antithrombin III in Septicemic Rats: A Study of Klebsiella pneumoniae Induced Sepsis. *Thromb Haemostas* **69**, 98-102 (1993)
6. Egbring R, Seitz R: Improved prognosis of fulminant hepatic failure after plasma derivative replacement therapy. *Z Gastroenterologie* **28**, 104-109 (1990)
7. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO et al: Antithrombin III in Patients with severe Sepsis. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Multicenter Trial Plus a Meta-Analysis on all Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trials with Antithrombin III in Severe Sepsis. *Intensive Care Med*, **24**, 663-672 (1998)
8. Emerson Jr. TE, Fournel MA, Leach WJ, Redens TB: Protection Against Disseminated Intravascular Coagulation and Death by Antithrombin-III in the Escherichia coli Endotoxemic Rat. *Circulatory Shock* **21**, 1-13 (1987)

9. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C: Double-blind, Placebo-controlled Trial of Antithrombin III Concentrates in Septic Shock With Disseminated Intravascular Coagulation. *CHEST* **104**, 882-888 (1993)
10. Hauptman JG, Hassouna HI, Bell TG, Penner JA, Emerson TE: Efficacy of Antithrombin III in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Circulatory Shock* **25**, 111-122 (1988)
11. Hiller E, Riess H: Klinische Bedeutung der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin III und Protein C. *Therapiewoche* **35**, 1533-1541 (1985)
12. Inthorn D, Hoffmann N, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Antithrombin III Supplementation in Severe Sepsis: Beneficial Effects on Organ dysfunction. *Shock*, **5**, 328-443 (1997)
13. Inthorn D, Hoffmann N, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M: Effect of Antithrombin III Supplementation on Inflammatory Response in Patients with Severe Sepsis. *Shock* , **2**, 90-96 (1998)
14. Jedrychowski A: Therapie der Hämostasestörungen bei chronischer und akuter Leberschädigung. *Internist* **28**, 783-795 (1987)
15. Kelbel C, Weilemann LS: Knollenblätterpilz-Intoxikationen. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* **26**, 354-359 (1989)
16. Kreuz WD et al: Therapy of Acquired Antithrombin III Deficiency in Childhood. *Biol Clin Haematol.* **9**, Suppl.1, 105-111 (1987)
17. Landley PG, Keays R, Hughes RD, Forbes A et al: Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* **14**, 251-256 (1991)
18. Mammen EF et al: The Role of Antithrombin III in DIC. *Biol Clin Haematol.* **9**, Suppl. 1, 69-73 (1987)

19. Maurin N: Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
Therapiewoche **40**, 3332-3335 (1990)
20. Phillips TE, Mammen EF, Selik NR et al: Experimentelle Verbrauchskoagulopathie - Behandlung mit Antithrombin. Med Welt **35**, 1022-1026 (1984)
21. Redens TB, Leach WJ, Bogdanoff DA, Emerson Jr. TE: Synergistic protection from lung damage by combining antithrombin-III and alpha-1-proteinase inhibitor in the E.coli endotoxemic sheep pulmonary dysfunction model. Circulatory Shock **26**, 15-26 (1988)
22. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut, in der jeweils gültigen Fassung
23. Ronneberger H, Hein B: Wirkung von Antithrombin III auf experimentelle Intoxikationen mit Hepatotoxinen bei Hunden.
Arzneim.-Forsch. **34**, 277-279 (1984)
24. Rosenberg R, Damus PS: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. J biol Chem **248**, 6490-6505 (1973)
25. Scherer R, Gille A, Erhard J, Paar D, Kox WJ: Substitutionseffekt von AT III- und PPSB-Konzentraten bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz. Anaesthesist **43**, 178-182 (1994)
26. Schramm W: Thromboembolie: Die klinische Bedeutung des Antithrombin III. Internist **25**, 88-92 (1984)
27. Schregel W, Straub H, Wölk G et al: Erfolgreiche Therapie einer Verbrauchskoagulopathie bei EPH-Gestose mit mehrfachem Organversagen. Anaesth Intensivther Notfallmed **19**, 201-203 (1984)
28. Sutor AH., Bruhn HD, Schreiber Ret al: Thrombosen im Kindesalter. Hämostaseologie **12**, 82-93 (1992)

29. Taylor Jr. FB., Emerson Jr. TE, Jordan R, Chang AK, Blick KE: Antithrombin-III Prevents the Lethal Effects of Escherichia coli Infusion in Baboons. *Circulatory Shock* **26**, 227-235 (1988)
30. Thaler E: Antithrombin-III-Mangel und Thrombophilie. *Hämostaseologie* **5**, 127-133 (1985)
31. Trobisch H: Verbrauchskoagulopathie; In: *Plasmatherapie*; pp 305-316, Eds.: Lutz, H. und K.Rother, Med. Verlagsanstalt, Marburg, 1985
32. Vinazzer H: Therapeutic Use of Antithrombin III in Shock and Disseminated Intravascular Coagulation. *Sem Thromb Hemost.* **15**, 347-352 (1989)
33. Vogel GE: Early Treatment with Antithrombin III in Acute Liver Failure; *Behring Inst., Mitt.* **73**, 79-93 (1983)
34. Wüst T, Trobisch H: Zum Mechanismus der Inaktivierung des Faktors Xa (Stuart-Prower) durch das progressive Antithrombin und den Antithrombin-Heparin-Komplex. *Med. Verlagsanstalt, Marburg*, 1982

H. Trobisch, Th. Wüst

10. C1-ESTERASE-INHIBITOR-KONZENTRAT

- 10.1. Herstellung
 - 10.1.1. Qualitätskriterien
 - 10.2. Wirksame Bestandteile
 - 10.3. Physiologische Funktion
 - 10.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
 - 10.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 10.5.1. Anwendung
 - 10.5.1.1. Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)
 - 10.5.1.2. Hereditäres Angioödem Typ III (HAE III)
 - 10.5.1.3. Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)
 - 10.5.1.4. Nicht gesicherte Indikationen
 - 10.5.2. Dosierung
 - 10.5.2.1. Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)
 - 10.5.2.2. Hereditäres Angioödem Typ III (HAE III)
 - 10.5.2.3. Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)
 - 10.5.2.4. Andere Indikationsgebiete wie Capillary-Leak-Syndrom und Sepsis
 - 10.5.2.5. Kontraindikationen
 - 10.6. Unerwünschte Wirkungen
 - 10.7. Dokumentation
- Literatur

10. C1 - ESTERASE - INHIBITOR-KONZENTRAT

Wichtiger Hinweis:

Für C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

10.1. HERSTELLUNG

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

10.1.1. Qualitätskriterien

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

10.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

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

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

Außer im Plasma ist C1-INH auch in Plazenta, Leberzellen, Monozyten und Thrombozyten nachweisbar. Der therapeutische Effekt von C1-INH-Konzentrat entsteht durch die Substitution der fehlenden Inhibitor-Aktivität und damit in der Blockade der angestoßenen Kaskaden.

10.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

C1-INH hemmt den klassischen Weg der Aktivierung des Komplementsystems durch Inaktivierung der enzymatisch aktiven Komponenten C1s und C1r, wobei die Enzyme einen molekularen 1:1-Komplex mit dem Inhibitor bilden. Eine weitere biologische Funktion des C1-INH ist die Blockade der Kontaktaktivierung durch Hemmung der Gerinnungsfaktoren XIIa und seiner Fragmente. Neben Alpha-2-Makroglobulin ist C1-INH damit der wichtigste körpereigene Hemmstoff des Kallikrein im Plasma. C1-INH scheint außerdem ein wesentlicher Inhibitor der spontanen Fibrinolyse zu sein.

Früher erhobene Daten bei 4 HAE-Patienten zeigten eine Streubreite der Halbwertszeit von 1,1-12,4 Tagen, die mittlere In-vivo-Recovery betrug bei diesen Patienten 81,6%, nach Applikation des Präparates erreicht die messbare C1-INH-Aktivität nach ca. 1 Stunde das Maximum. Bei Gabe von 1E/kgKG steigt die Aktivität abhängig von der individuellen klinischen Situation zwischen 1,5-2,8% an.

Die Halbwertszeit eines dampfbehandelten, in Deutschland nicht zugelassenen C1-INH-Konzentrates betrug in einer randomisierten, Placebo kontrollierten Doppelblindstudie funktionell gemessen 37,87 Stunden (mean; SD 19,75) (26).

10.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGSGRÖSSEN

Das Präparat ist bei +2 bis +8°C aufzubewahren; die Verwendbarkeitsdauer beträgt 30 Monate. Das gelöste Präparat ist sofort zu verbrauchen.

C1-INH ist in Packungen zu 500 I.E. verfügbar.

10.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

10.5.1. Anwendung

10.5.1.1. Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

Beim angeborenen, autosomal dominant vererbten Mangel an C1-INH kann es zu länger andauernden Schwellungen vor allem im Magen-Darm-Trakt, im Kopf-Halsbereich oder an den Extremitäten kommen. Glottisödeme können durch Verlegung der Atemwege akute, lebensbedrohliche Erstickenfallsfälle auslösen (10).

Laborchemisch findet sich bei Patienten mit HAE Typ I eine Verminderung von C1-INH-Aktivität und –Antigen, bei Patienten mit Typ II HAE eine Verminderung der C1-INH-Aktivität bei normalem oder erhöhtem Antigen (funktioneller Defekt).

Ein deutlicher Anstieg der Bradykininkonzentration im Plasma während akuter Attacken konnte sowohl bei Patienten mit HAE als auch bei Patienten mit erworbenem Angioödem (AAE) beobachtet werden. Unter Infusion von C1-Esterase-Inhibitor konnte ein baldiges Absinken der erhöhten Bradykininkonzentration beobachtet werden (33).

In zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien konnte die Wirksamkeit eines C1-INH-Konzentrates zur Behandlung des HAE Typ I und II nachgewiesen werden (26, 38). Die prophylaktische Gabe eines dampfbehandelten C1-INH-Konzentrates führte zu einem statistisch signifikant niedrigeren täglichen Symptom-Score. Während akuter HAE-Attacken war das Intervall bis zur Besserung der Symptome in der mit C1-INH-Konzentrat behandelten Patientengruppe signifikant kürzer als in der Placebo-gruppe (55 versus 563 Minuten) (38).

Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie bestätigt (26).

C1-INH-Konzentrat kann bei akuten Schüben, aber auch zur Prophylaxe vor Operationen eingesetzt werden (2,3,5,8,14,22,23,25,28). Bei akuter Symptomatik wie Larynxödem, ZNS-Beteiligung sowie schweren Schwellungen der inneren Organe gibt es zur Substitutionstherapie mit C1-INH-

Konzentrat keine therapeutische Alternative (8,10,11,23,25).

Das C1-INH-Konzentrat ist bisher nur zur Behandlung des erblichen Angioödems (HAE Typ I und II) zur Therapie des akuten Schubs oder zur Prophylaxe vor Operationen zugelassen.

Zur Dauerprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat liegen bisher nur wenige Daten vor (7,36,38). Die Frage Dauerprophylaxe oder Bedarfstherapie mit C1-INH-Konzentrat ist zur Zeit Gegenstand klinischer Untersuchungen.

Erste Ergebnisse bei 30 Patienten zeigen eine Attackenfreiheit bei 15 Patienten und eine deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit bei den restlichen 15 Patienten unter Dauerprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat (30). Bei diesen Patienten konnten aufgrund der Nebenwirkungen Androgen-Präparate (Danazol oder Stanozolol) zur Prophylaxe nicht eingesetzt werden.

Bei Schwangeren bzw. Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch, bei Kindern sowie bei Patienten, bei denen sich unter der Androgen-Dauertherapie schwere Nebenwirkungen wie Leberadenome und hepatozelluläres Karzinom, Depressionen, Amenorrhoe, arterielle Hypertonie, ausgeprägte Virilisierung und Hirsutismus manifestiert haben, ist eine Bedarfstherapie bzw. bei rezidivierender schwerer Symptomatik eine Dauersubstitution mit C1-INH-Konzentrat die einzig mögliche Therapie (1,9,22,23,24,25,27,30,39). Kosten und Risiken einer solchen Dauersubstitutionstherapie mit C1-INH-Konzentrat sind gegen die Risiken einer Androgen-Langzeithherapie abzuwägen (14).

10.5.1.2. Hereditäres Angioödem Typ III (HAE III)

Erst kürzlich wurde eine Variante des hereditären Angioödems mit normaler biochemischer C1-INH-Funktion beschrieben. Diese Form wurde nur bei Frauen beobachtet und scheint X-chromosomal vererbt zu werden. Die klinische Symptomatik gleicht der von Patienten mit HAE Typ I und II. Der Einsatz von C1-INH-Konzentrat war bei 4 Frauen mit 11 Episoden ineffektiv (6).

10.5.1.3. Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)

Erworbene Mangelzustände an C1-Esterase-Inhibitor (sog. "acquired angioedema" (AAE)) sind selten. Sie kommen bei lymphoproliferativen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder malignen Tumoren vor (AAE Typ I), vereinzelt jedoch auch ohne eine solche Grunderkrankung (AAE Typ II mit Autoantikörpern gegen C1-INH) und treten meist erst nach dem 40. Lebensjahr auf (19).

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

Patienten mit erworbenem Angioödem mit schweren oder lebensbedrohlichen Attacken oder vor operativen Eingriffen bedürfen einer Therapie mit C1-INH-Konzentrat analog zur Therapie bei Patienten mit HAE (4,7,13,19). Bei Patienten, bei denen Antikörper gegen den C1-INH bestehen (meist AAE Typ II), kann die Wirkung durch eine rasche Inaktivierung des zugeführten C1-INH abgeschwächt sein oder völlig fehlen (4,13,34). Unter einer Dauertherapie mit C1-INH-Konzentrat kann die zunächst gebesserte klinische Symptomatik unter Umständen im Verlauf wieder zunehmen (7).

10.5.1.4. Nicht gesicherte Indikationen

Physiologisch hemmt der C1-INH die Startphase des Komplement-, Bradykinin- und Fibrinolyse-Systeme. Diese Kontaktphase-Systeme spielen eine wichtige Rolle bei Polytraumen, Sepsis, ARDS oder dem Capillary-Leak-Syndrom. Bei Therapieversuchen in solchen Indikationsgebieten **außerhalb der derzeit zugelassenen Indikation** wurde ein positiver Effekt des Einsatzes von C1-INH-Konzentrat sowohl in Tiermodellen als auch im klinischen Einsatz beobachtet (12,15,16,17,18,20,21,31,32,35,37).

Daten, die in einer prospektiven kontrollierten klinischen Studie den Nutzen einer Therapie mit C1-INH bei kardiochirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation beweisen, liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. In einer offenen, nicht-kontrollierten Untersuchung zur Anwendung von C1-INH an einem Kollektiv von 29

Patienten der Kinderkardiochirurgie verstarben 5 Kinder an einem Multiorganversagen (Stieh et al., Biomed Progress 9, 13-16 (1996)). Nach Ansicht der Autoren wurde die Entwicklung eines Multiorganversagens durch die Gabe von C1-INH nicht beeinflusst: Bei 2/29 Kindern wurde das Auftreten von Thrombosen (Vena cava inferior, ausgedehnte renale Venenthrombose) berichtet.

Ergebnisse prospektiver randomisierter kontrollierter klinischer Studien fehlen.

10.5.2. Dosierung

10.5.2.1. Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE I und II)

Therapie des akuten Schubes bzw. zur Prophylaxe vor Operationen (zugelassene Indikation): Die Einzeldosis des C1-INH-Konzentrates beträgt 15-30 E/kgKG. Dies entspricht bei Kindern meist 500 - (1000) E und bei Erwachsenen 1 000 – (2 000) E des C1-INH-Konzentrates (s. Fachinformation).

Bei lebensbedrohlichen Schwellungen wie Larynxödem sollte initial die höhere Dosis verabreicht werden. Falls sich der Zustand des Patienten nicht innerhalb weniger Stunden bessert oder die Wirkung nicht anhält, sollten weitere 500 bis 1000 E verabreicht werden. Während des akuten Schubes kann der Bedarf an C1-INH durch einen erhöhten Verbrauch gesteigert sein.

Kontinuierliche prophylaktische Gabe vor/während operativer Eingriffe:

Untersuchungen bei 3 Erwachsenen mit HAE während operativer Eingriffe mit kontinuierlicher Substitution von C1-INH-Konzentrat zeigten, dass nach Bolusgabe von 1000 E mit nachfolgender Infusion von 0,5-1 E/kgKG/Stunde die C1-INH-Aktivität im Normbereich gehalten werden konnte und es zu keinen HAE-typischen Symptomen kam. Vorteile sind gleichbleibendere C1-INH-Aktivitäts-Spiegel und ein geringerer Konzentratverbrauch (29).

Die Zulassung zur kontinuierlichen Substitution wurde bisher vom Hersteller nicht beantragt.

Dauerprophylaxe:

Die Gabe von 25 E/kgKG C1-INH-Konzentrat jeden 3. Tag führte zu einem statistisch signifikanten niedrigeren Symptom-Score im Vergleich zur Placebogruppe (38). Vorläufige Daten zeigen, dass mit einer Dosis von 500 - 1000 E C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat zwei- bis dreimal pro Woche eine Attackenfreiheit oder deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit erreicht werden kann (30).

10.5.2.2. Hereditäres Angioödem Typ III (HAE III)

Die Wirksamkeit des C1-INH-Konzentrates bei dieser erst kürzlich beschriebenen Variante konnte bisher nicht nachgewiesen werden (6).

10.5.2.3. Erworbenes Angioödem Typ I und II (AAE I und II)

Zum Einsatz von C1-INH-Konzentrat beim erworbenen Angioödem liegen nur wenige Daten vor. Eine Therapie mit C1-INH-Konzentrat kann bei akuten oder lebensbedrohlichen Angioödemem oder als Prophylaxe vor operativen Eingriffen in einer Dosierung wie beim angeborenen Mangel versucht werden.

Cave:

Bei Vorliegen von Autoantikörpern gegen C1-INH (meist AAE Typ II) kann die therapeutische Wirkung des C1-INH-Konzentrates abgeschwächt sein oder völlig fehlen. In einem Teil der Fälle wurde mit sehr hohen Dosen des C1-INH-Konzentrates noch eine therapeutische Wirkung erzielt, in einigen Fällen war der Einsatz des C1-INH-Konzentrates jedoch ohne therapeutische Wirkung (3,4,13,19).

10.5.2.4. Andere Indikationsgebiete wie Capillary-Leak-Syndrom und Sepsis

Da der **Einsatz von C1-INH-Konzentrat nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien** erfolgen soll, sind die Dosierungen hier aus den Studienprotokollen zu entnehmen. *Die Anwendung außerhalb klinischer Stu-*

dien kann nicht empfohlen werden (s.o., 10.5.1.4.).

Bei höheren Dosen sind Thrombosen nicht auszuschließen (s. Kap. 13, 13.5.6.).

10.5.2.5. Kontraindikationen

Kontraindikationen sind bisher nicht bekannt.

10.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

10.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

Literatur (Kapitel 10)

1. Abinum M: Hereditary angio-oedema in children. *Lancet* **353**, 2242 (1999)
2. Agostoni A: C1-inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* **303**, 527 (1983)
3. Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* **71**, 206-215 (1992)
4. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M: Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients C1-Inh and anti-C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest* **83**, 1794-1799 (1989)
5. Bork K, Kreuz W, Witzke G: Hereditäres Angioneurotisches Ödem. *Dtsch Med Wschr* **109**, 1331-1335 (1984)
6. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe, H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* **356**, 213-217 (2000)
7. Bork K, Witzke G: Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allerg Clin Immunol* **83**, 677-682 (1989)
8. Bork, K.: Rezidivierende Angioödeme. *Dt Ärztebl* **94**, A-726-839 (1997)
9. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P: Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* **353**, 1066-67 (1999)
10. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE et al: Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* **75**, 349-54 (2000)
11. Bosch S: Erstickung infolge C1-Inhibitormangel. *Der Notarzt* **14**, 39-41 (1998)

12. Caliezi C, Wullemin WA, Zeerleder S, Redondo M et al: C1-Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev* **52**, 91-112 (2000)
13. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P et al: Autoimmune C1 inhibitor deficiency: Report of eight patients. *Am J Med* **95**, 169-175 (1993)
14. Cicardi M: Hereditary angioedema. *N Engl J Med* **334**, 1666-1667 (1996)
15. Eisele B, Delvos U: From localized angioedema to generalized capillary leak syndrome: evidence for a pivotal role of C1-inhibitor in septic-shock-like syndromes. In: K. Reinhart, K. Eyrich, C. Sprung (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 1994; 18
16. Hack CE, Voerman HJ, Eisele B, Keinecke HO et al: C1-esterase inhibitor substitution in sepsis. *Lancet* **339**, 378 (1992)
17. Hack C: C1-Inhibitor substitution therapy in septic shock and the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med* **19** Suppl., 19-28 (1993)
18. Heying R, Nürnberger W, Spiekerkotter U, Göbel U: Hepatic veno-occlusive disease with severe capillary leakage after peripheral stem cell transplantation: treatment with recombinant plasminogen activator and C1-esterase inhibitor concentrat. *Bone Marrow Transplant* **21**, 947-949 (1998)
19. Heymann WR: Acquired angioedema. *J Amer Acad Derm* **36**, 611-615 (1997)
20. Janssen, A, Eck, V: C1-Esterase-Inhibitor beim Multiorganversagen. *Pharm Ztg* **17**, 58-63 (1996)
21. Kirschfink M, Nürnberger W: C1 inhibitor anti-inflammatory therapy: from animal experiment to clinical application. *Med Immunol* **36**, 225-232 (1999)
22. Klarmann D, Joseph-Steiner J, Beeg T, Lenz E et al: Behandlung akuter HAE-Attacken im Kindesalter mit C1-Inhibitorkonzentrat. In: Scharrer I, Schramm

- W. (Hrsg.), 25. Hämophilie-Symposium, Hamburg, Springer-Verlag Heidelberg 1996, pp 414-418
23. Kreuz W, Fischer D, Heller C, Martinez-Saguer I et al: Substitution des C1-Esterase-Inhibitors bei Hereditärem Angioödem. Die gelben Hefte **38**, 109-119 (1998)
 24. Kreuz W, Schmid B: Das hereditäre Angioödem - Komplikationen während der Schwangerschaft und unter oraler hormoneller Kontrazeption. Gyn **3**, 188-190 (1998)
 25. Kreuz W, Fischer D, Martinez-Saguer I, Heller C et al: C1-esterase inhibitor substitution in hereditary angioedema. Biomedical Progress **12**, 1-7 (1999)
 26. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS et al: A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. Transfusion **38**, 540-549 (1998)
 27. Middleton C, McCaughan GW, Painter DM, Stephen MS et al: Danazol and hepatic neoplasia: a case report. Aust NZ Med **19**, 733-735 (1989)
 28. Mohr M, Pollok-Kopp B, Götze O, Buchardi H: Die Anwendung eines C1-Inhibitorkonzentrats zur präoperativen Kurzzeitprophylaxe bei zwei Patienten mit hereditärem Angioödem. Anaesthesist **45**, 626-630 (1996)
 29. Martinez-Saguer I, Heller C, Kreuz W: Continuous infusion of a pasteurized C1-inhibitor concentrate in patients with severe hereditary angioedema (HAE). Eur J Ped **158** (Suppl.3), 213-214 (1999)
 30. Martinez-Saguer I, Heller C, Fischer D, Escuriola-Ettingshausen C et al: Prophylactic treatment with pasteurized C1-inhibitor in hereditary angioedema (HAE) - A prospective 32 month follow-up. Blood **94**, 233a (1999)
 31. Marx G, Nashan B, Cobas Meyer M, Vangerow B et al: Septic shock after liver transplantation for carolis disease: clinical improvement after treatment with C1-esterase inhibitor. Intensive Care Med **25**, 1017-1020 (1999)

32. Nürnberger W, Heying R, Burdach S, Göbel U: C1 esterase inhibitor concentrate for capillary leakage syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol* **75**, 95-101 (1997)
33. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M et al: Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* **351**, 1693-1697 (1998)
34. Späth PJ, Wüthrich B: Inherited and acquired deficiencies of C1 esterase inhibitor in humans. In: Rother K, Till GO, Hänsch GM (Hrsg.), *The Complement System*, 2.Ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998, pp 335-410
35. Scherer RU et al.: The influence of C1-esterase inhibitor substitution on coagulation and cardiorespiratory parameters in an endotoxin-induced rabbit model of hypercoagulability. *Semin Thromb Haemost* **2**, 357-366 (1996)
36. Schindera F, Krebber HL: Langzeitbehandlung eines hereditären angioneurotischen Ödems mit C1-Inaktivator. *Die gelben Hefte* **31**, 31-34 (1991)
37. Schneider DT, Nürnberger W, Stannigel H, Bonig H et al: Adjuvant treatment of severe acute pancreatitis with C1 esterase inhibitor concentrate after haematopoietic stem cell transplantation. *Gut* **45**, 733-736 (1999)
38. Waytes TA, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* **334**, 1630-1634 (1996)
39. Weill BJ, Menkes CJ, Cormier C, Louvel A et al: Hepatocellular carcinoma after danazol therapy. *J Rheumatol* **14**, 1447-1449 (1988)

W. Kreuz, D. Klarmann, I. Martinez-Saguer

11. HUMANE IMMUNGLOBULINE

- 11.1. Herstellung
 - 11.1.1. Qualitätskriterien
- 11.2. Wirksame Bestandteile
 - 11.2.1. Normale Immunglobuline zur intramuskulären Injektion (imIg)
 - 11.2.2. Normale Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)
 - 11.2.3. Spezifische Immunglobulinpräparate (Hyperimmunglobuline)
- 11.3. Physiologische Funktion
- 11.4. Lagerung, Haltbarkeit und Packungsgrößen
- 11.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 11.5.1. Indikationen für normale Immunglobuline zur intramuskulären Injektion (imIg)
 - 11.5.2. Indikationen für normale Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)
 - 11.5.2.1. Primäre Immundefektkrankheiten
 - 11.5.2.2. Sekundäre Immundefektkrankheiten
 - 11.5.2.3. Hochdosierte ivIg-Behandlung bei bestimmten Autoimmunerkrankungen und Krankheiten unbekannter Ätiologie
 - 11.5.2.4. IvIg im Rahmen der Konditionierung bei der allogenen Knochenmarktransplantation
 - 11.5.2.5. Nicht zugelassene Indikationen
 - 11.5.3. Nicht gesicherte Anwendungen von ivIg
 - 11.5.4. Indikationen für spezifische Immunglobuline
 - 11.5.5. Kontraindikationen
 - 11.5.5.1. Absolute Kontraindikationen
 - 11.5.5.2. Weitere Kontraindikationen
- 11.6. Unerwünschte Wirkungen
- 11.7. Dokumentation

Literatur

11. HUMANE IMMUNGLOBULINE

Wichtiger Hinweis:

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

11.1. HERSTELLUNG

Humane Immunglobuline werden aus menschlichem Plasma hergestellt (15,16). Spenderselektion, schonende Separationsverfahren und effektive Schritte zur Inaktivierung resp. Entfernung von umhüllten und nicht umhüllten Viren sind die für Qualität, Verträglichkeit und Unbedenklichkeit entscheidenden Parameter. Intramuskulär (imIg) und intravenös (ivIg) zu verabreichende Präparate unterscheiden sich in Herstellung, Proteinkonzentration und Verträglichkeit; die jeweils vorgeschriebene Applikationsart ist daher streng einzuhalten.

11.1.1. Qualitätskriterien

ImIg: Die Herstellung erfolgt aus einem Pool von mindestens 1000 gesunden Spendern. Das Produkt darf keine Infektion übertragen und muss bei einer Proteinkonzentration von 160g/L definierte antivirale und antibakterielle Antikörper in einer gegenüber dem Ausgangsmaterial mindestens um den Faktor 10 erhöhten Konzentration enthalten (16).

IvIg: Die Herstellung erfolgt aus einem Pool von mindestens 1000 gesunden Einzelpersonen. Das Produkt darf keine Infektion übertragen und muss bei einer Proteinkonzentration von 50g/L definierte antivirale und antibakterielle Antikörper in einer gegenüber dem Ausgangsmaterial um den Faktor >3 erhöhten Konzentration enthalten. Weiterhin werden für ivIg-Präparate eine definierte Verteilung von IgG-Subklassen und die Fc-Funktionen nativer Immunglobuline gefordert. Der Anteil monomerer und dimerer IgG-Moleküle muss mindestens 90%, der an Polymeren und Aggregaten darf höchstens 3% betragen (16).

11.2. WIRKSAME BESTANDTEILE

Wirksame Bestandteile humaner Immunglobulinpräparate sind spezifische Antikörper, die für prophylaktische oder therapeutische Indikationen eingesetzt werden können.

Immunglobulinzubereitungen werden in lyophilisierter Form oder in stabilisierter Lösung angeboten und enthalten als Stabilisatoren Albumin, Aminoessigsäure sowie vielfach diverse Zucker (Glukose, Saccharose (engl. sucrose), Sorbitol, Maltose) in teilweise hoher Konzentration (15,19).

11.2.1. Normale Immunglobuline zur intramuskulären Injektion (imIg)

Die Proteinkonzentration beträgt 30-180 (meist 160) g/L mit mindestens 90% Immunglobulinanteil (16).

11.2.2. Normale Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)

Die Qualitätskriterien des Europäischen Arzneibuches (16; 11.1.1.) werden von der Mehrzahl der heute verfügbaren ivIg erfüllt.

Ein durch S-Sulfonierung gewonnenes Präparat enthält 85% IgG, 10% IgA und 5% IgM, ein für spezielle Indikationen hergestelltes IgM-angereichertes Präparat je 12% IgM und IgA sowie 76% IgG. Ein Pepsin-behandeltes Immunglobulinpräparat zum intravenösen Einsatz enthält mindestens 50 % Immunglobulin-Fragmente (F(ab)₂), der Fc-Anteil ist enzymatisch abgebaut; daraus resultieren Nachteile bei der Aktivierung Fc-Rezeptor-vermittelter Abwehrvorgänge (s. 11.1.1., 11.3.).

11.2.3. Spezifische Immunglobulinpräparate (Hyperimmunglobuline)

Diese werden von ausgewählten oder immunisierten Spendern mit höheren Serumkonzentrationen bestimmter spezifischer Antikörper gewonnen (Tab. 1). Die jeweiligen Präparate haben im Vergleich zu normalen imIg- oder ivIg-Präparaten bis zu 10fach höhere Titer der gewünschten Spezifität.

Tabelle 1: Spezifische Immunglobuline
(nach Europ. Arzneibuch (16) u.a. Ang.)

Spezifität	Präparate	Proteinkonzentration (g/L)	Mindestgehalt spezifischer Antikörper (IE/ml)*
Anti-D (Rh ₀)	imlg ivlg**	100-180 ***	500-1500(= 100-300 µg) 240 – 600
CMV	ivlg	50; 100	50
FSME	imlg	100-180	1 : 640 (HIA)
HAV	imlg	100-180	600 ****
HBV	imlg ivlg	100-180 100	200 50
Rabies	imlg	100-180	150
Tetanus	imlg	100-180	100
VZV	imlg ivlg	100-180 100	100 25

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

** über öffentliche Apotheken nach § 73 Abs. 3 AMG aus dem Ausland zu beziehen

*** unterschiedliche Konzentrationen

**** Zugelassene Präparate (normales imIg) weisen z. Zt. eine Konzentration von 100 IE/ml auf. Ein spezifisches HAV-Ig ist in Deutschland z.Zt. nicht verfügbar.

11.3. PHYSIOLOGISCHE FUNKTION

Bei den humanen Immunglobulinen lassen sich 5 Ig-Klassen unterscheiden: IgM, IgD, IgA, IgG, IgE. Von IgA gibt es zwei Subklassen (IgA1, IgA2), von IgG vier (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) (Tab 2.). Bestimmte Antikörperspezifitäten finden sich bevorzugt in einzelnen Subklassen (z.B. Antikörper ge-

gen bakterielle Polysaccharide in der IgG2-Subklasse, Antikörper gegen Proteine bevorzugt in den IgG1- und IgG3-Subklassen). IgG verteilt sich zu jeweils 50% auf den extra- und intravasalen Raum; IgA wird zu ca. 90% über die Schleimhäute sezerniert, der Rest verteilt sich intra- und extravasal ähnlich wie IgG.

Tabelle 2: Einige charakteristische Eigenschaften humaner Immunglobuline

	Normale Serumkonzentration (g/L)	Verteilung intra-/extravasal (%)	Halbwertszeit (Tage)	Komplementbindung	Plazentapassage
IgG1	9	45/55	21	++	+++
IgG2	3		20	+	+
IgG3	1		7	+++	+
IgG4	0.5		21	0	+++
IgA1	3.0	40/60	6	0	0
IgA2	0.5		6	0	0
IgM	1.5	80/20	10	+++	0
IgD	0.03	75/25*	3	0	0
IgE	0.0005	50/50	2	0	0

* sIgD nicht berücksichtigt

Infolge des großen Spenderpools (>1000 bis 60.000 gesunde Einzelspender) enthalten kommerzielle IgG-Präparate Antikörper gegen eine große Anzahl Antigene und Toxine verschiedener Krankheitserreger unserer Umwelt. Daneben kommen regulative Antikörper (z.B. Anti-Idiotypen) und in geringerer Konzentration auch Autoantikörper vor. Bei einem Spenderpool von >1000 enthält so jede gewonnene IgG-Charge das „Antikörper-Repertoire der Spezies Mensch“. Eine Schutzwirkung von ivIg-Präparaten gegenüber experimentellen Infektionen wurde für alle kommerziell verfügbaren Präpa-

rate nachgewiesen. Aufgrund der unterschiedlichen experimentellen Ansätze ist jedoch ein Wirksamkeitsvergleich zwischen verschiedenen Präparaten nicht möglich. Immunglobuline neutralisieren spezifisch Toxine und Viren, "opsonieren" Bakterien und verstärken unspezifische Abwehrfunktionen; sie können die Immunantwort modulieren (9,10,14,41). Hochdosierte ivIgG Gaben können zu einer passageren Blockade von Fc-Rezeptoren im RES führen (3,14,44).

Die Gabe von ivIg in therapeutischen Dosen führt zu einem steilen Anstieg der Serumkonzentration, gefolgt von einem Abfall innerhalb von 6 – 12 Stunden auf etwa die Hälfte der Peak-Konzentration (Verteilung in den Extravasalraum). Anschließend folgt ein langsamer Abfall über 2-4 Wochen bis zum Ausgangswert. Nach Gabe von imIg sind zirkulierende Antikörper nach etwa 20 Min im Serum nachweisbar, die höchsten Antikörpertiter werden nach 2-3 Tagen erreicht.

11.4. LAGERUNG, HALTBARKEIT UND PACKUNGSGRÖßEN

Immunglobuline sollen bei +2°C bis +8°C , manche Produkte können bei +2°C bis + 25°C gelagert werden. Haltbarkeitsdauer und Lagerungstemperatur müssen vom Hersteller deklariert werden.

ImIg und ivIg werden in verschiedenen Packungsgrößen geliefert, um eine Dosisanpassung nach Maßgabe der einzelnen Indikationen bei Kindern und Erwachsenen zu ermöglichen.

11.5. ANWENDUNGSGEBIETE, DOSIERUNG, ART DER ANWENDUNG

11.5.1. Indikationen für normale Immunglobuline zur intramuskulären Injektion (imIg)

ImIg können als Substitute für spezifische Immunglobuline eingesetzt werden (s. 11.5.4.), falls diese nicht verfügbar sind: z.B. für die Hepatitis-A-Prophylaxe, deren Bedeutung jedoch seit Einführung der aktiven Impfung

gesunken ist, oder die Masern-Prophylaxe. Eine neuere zugelassene Indikation ist die Therapie der radiogenen Mukositis (Schedler MGJ et. al, Tumordiagn. u. Ther. 15, 184-91 (1994)).

ImIg werden auch als subkutane Depotinfusion bei Patienten mit primären Immundefektkrankheiten eingesetzt, meist als subkutanes Depot von 10-15g mittels Perfusorpumpe über Nacht (10,23). Eine Unterdosierung muss jedoch streng vermieden werden. (s. 11.5.2.1.).

11.5.2. Indikationen für normale Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)

Zugelassene Indikationen für die prophylaktische oder therapeutische Gabe sind die Substitutionsbehandlung bei nachgewiesenen Störungen der Antikörperbildung und die therapeutische Modulation des Immunsystems bei einer Reihe von Autoimmunkrankheiten und Erkrankungen unbekannter Ätiologie.

Eine Substitution allein nach Maßgabe von Immunglobulin-Serumkonzentrationen (z.B. infolge IgG-Verlustes bei nephrotischem Syndrom) ohne klinische Immundefekterkrankung ist niemals indiziert.

11.5.2.1. Primäre Immundefektkrankheiten

Bei der Bruton'schen X-chromosomal gebundenen Agammaglobulinämie, bei kombinierten Immundefekten (SCID u.a.), bei variablen Immundefektsyndromen (CVID) und beim Hyper-IgM-Syndrom hat sich die langjährige Substitution mit an der Serum-IgG-Konzentration orientierter ivIg-Dosierung bewährt, da die Inzidenz schwerer Infektionen und ihre Folgen signifikant vermindert werden. Bei anderen seltenen Immundefektkrankheiten (Wiskott-Aldrich-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, Immundefekt mit kurzgliedrigem Zwergwuchs u.ä.) und IgG-Subklassendefekten ist eine ivIg-Substitution nur bei rezidivierenden schweren Infektionen und bei nachgewiesener unzureichender Antikörperbildung nach Impfung (Diphtherie, Tetanus, Haemophilus Influenzae B, Pneumokokken) indiziert (8, 9,33,42,54). Im Erwachsenenalter kommt neben variablen Immunde-

fektsyndromen die Fortführung der Substitution bei seit der Kindheit bestehenden Antikörpermangelsyndromen in Frage.

Dosierung: ivIG 0,4–0,8 g/kg KG als Initialdosis, Erhaltungstherapie 0,4–0,5 g/kg KG im Abstand von 3-4 Wochen. Die benötigte Dosis soll durch fortlaufende Messung des Serum-IgG-Spiegels vor jeder Infusion individuell so angepasst werden, dass die Serumkonzentration nicht unter 5-6 g IgG/L sinkt.

11.5.2.2. Sekundäre Immundefektkrankheiten

11.5.2.2.1. Klinisch relevante Antikörpermangelsyndrome bei malignen Lymphomen und multiplem Myelom

Bei Vorliegen subnormaler Ig-Serumkonzentrationen, insbesondere von IgM, kann ein klinisch relevantes Antikörpermangelsyndrom bei diesen Erkrankungen durch das Auftreten von mindestens drei schweren (bakteriellen) Infektionen des Respirations-, Verdauungs- und/oder Harntraktes pro Jahr oder Auftreten einer septischen Infektion definiert werden. Studien mit verschiedenen Dosen haben übereinstimmend gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von ivIg die Anzahl schwerwiegender bakterieller Infektionen signifikant reduziert (11,15,21,37).

Dosierung: ivIg 0,2 – 0,4 g/kg KG im Abstand von 2 - 4 Wochen mittel- bis langfristig zur Infektionsprophylaxe. Die Dosierung ist nicht standardisiert.

11.5.2.2.2. HIV-Infektion des Säuglings und Kleinkindes

Zwei prospektive Studien (31,47) haben gezeigt, dass bei diesen Kindern die Rate schwerer Infektionen durch ivIg-Substitution signifikant gesenkt werden kann. Die Überlebensrate wurde jedoch nicht verbessert. Der rechtzeitige Beginn der Behandlung vor Abfall der CD4⁺-Lymphozytenzahl unter 200/μl ist entscheidend (47).

Dosierung: ivIg 0,2 – 0,4 g/kg KG alle 3-4 Wochen.

11.5.2.3. Hochdosierte ivIg-Behandlung bei bestimmten Autoimmunerkrankungen und Krankheiten unbekannter Ätiologie

Fc-Rezeptor-Blockade (s. 11.3.) und antiidiotypische Regulation werden als Wirkungsmechanismen bei Autoimmunerkrankungen diskutiert. Der Wirkungsmechanismus der IvIg-Behandlung bei diesen Erkrankungen ist nicht genau bekannt (z.B. RES-Blockade durch konkurrierende Antigen-Antikörper-Komplexe?). Wegen des differentialtherapeutischen Einsatzes wird auf die Literatur verwiesen wird (3,14,15,26,27,41,44,47,51).

Indikationen:

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP; M. Werlhof)

Der Einsatz von ivIg wird bei Kindern (4,5) sowie im Rahmen eines risiko-orientierten Behandlungsplanes bei Erwachsenen empfohlen (45,49).

Dosierung: ivIg 0,8 – 1,0 g/kg KG Tag 1, einmalige Wiederholung bis Tag 3, oder 0,4 g/kg KG täglich Tag 1-5. Wiederholte Behandlungen bei Schüben der Erkrankung sind möglich.

Guillain-Barré-Syndrom

IvIg-Gaben und intensive Plasmapheresen zeigen in Studien ähnliche Erfolgsraten (13,14,34,50). Wiederholte Behandlungen bei Schüben der Erkrankung sind indiziert (13).

Dosierung: ivIg 0,4 g/kg KG für 3 – 7 Tage

Kawasaki-Syndrom

IvIg werden in Kombination mit Acetylsalicylsäure in der akuten Phase eingesetzt (7,28).

Dosierung: ivIg 0,4 g/kg KG für 2–5 Tage, oder 2,0 g/kg KG als Einzeldosis

11.5.2.4. IvIg im Rahmen der Konditionierung bei der allogenen Knochenmarktransplantation

IvIg werden vielfach zur Infektionsprophylaxe und Verminderung der Inzidenz der akuten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) eingesetzt (15,38,43,53).

Dosierung: ivIg 0,5 g/kg KG 1 x wöchentlich von Tag -8 bis +90, danach monatlich bis Tag +360 (43). Auch andere Dosierungen wurden verwendet (38).

11.5.2.5. Nicht zugelassene Indikationen

11.5.2.5.1. Sepsis und septischer Schock

Im Rahmen einer Metaanalyse von 20 Studien zu polyklonalen intravenösen Immunglobulinpräparaten bei Sepsis und septischem Schock (1) haben Subanalysen aus 8 Studien (369 Patienten) gezeigt, dass die zusätzliche Behandlung mit verschiedenen Immunglobulinzubereitungen zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität **bei Erwachsenen** (nicht bei Neugeborenen!) führen kann. Mit IgM-angereicherten Zubereitungen wurden die besten Ergebnisse erzielt. Größere multizentrische prospektive Studien stehen aus.

Dosierung (IgG): ivIg 0,3 – 0,5 g/kg KG ein- bis mehrfach. Die Dosierungen sind nicht standardisiert.

11.5.2.5.2. Schubförmig verlaufende multiple Sklerose

Bei dieser Verlaufsform der MS konnte unter langfristiger ivIG-Therapie eine Verbesserung der Symptomatik und eine Reduktion der Schubrate beobachtet werden (13,18,40). Als Indikation werden besonders Schwangerschaft und Stillzeit, MS im Kindesalter und Kontraindikationen für Interferon- β angesehen (26). Eine Bestätigung durch weitere multizentrische Studien steht aus.

Dosierung: ivIg 0,15 – 0,4 g/kg KG 1 x monatlich oder alle 2 Monate über 1-2 Jahre; auch höhere Dosen sind verabfolgt worden. Die Dosierung ist nicht standardisiert.

11.5.2.5.3. Hemmkörperhämophilie mit Nachweis spontaner oder induzierter Faktor VIII Autoantikörper

Dosierung: ivIG 0,4 g/kg KG für 2-5 Tage. In Einzelfällen kann dadurch der weit teurere Einsatz von Faktor VIII oder anderer Gerinnungsfaktor-Präparate verringert werden (6,44).

11.5.2.5.4. Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Dosierung: ivIG 0,2-0,75 g/ kg KG für 5 Tage. IvIg sollen die Fas-medierte Keratinozytolyse in vitro und in vivo blockieren (51).

11.5.2.5.5. Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Bei dieser sehr seltenen unerwünschten Wirkung einer Bluttransfusion besteht die Therapie der Wahl in der Gabe von ivIg (s. Kap. 13, 13.1.5.).

Dosierung: ivIg 1 g/kg KG an zwei aufeinander folgenden Tagen.

11.5.3. Nicht gesicherte Anwendungen von IvIg

Die **folgenden Anwendungen** von ivIg können **wegen widersprüchlicher oder fehlender Studienergebnisse nicht als gesicherte Indikationen** angesehen werden:

- *Immunglobulintherapie septischer Infektionen bei Neugeborenen und Kindern*
Mögliche Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse klinischer Studien sind die unterschiedlichen Erregerspektren in- und außerhalb des Krankenhauses sowie im Säuglings-, Kinder- und Erwachsenenalter (1).
- *Substitution von Immunglobulinen bei Frühgeborenen, insbesondere vor der 32. Gestationswoche*
Die größte prospektive multizentrische Studie (17) mit über 2400 Frühgeborenen hat gezeigt, dass sich Anzahl und Schwere von Infektionen durch eine ivIg - Prophylaxe nicht reduzieren lassen. Bei Frühgeborenen bestehen neben humoralen auch zelluläre Immunde-

fekte, die durch die Immunglobulingabe nicht korrigiert werden können (2,17,30).

– *Prophylaxe und Therapie der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion bei Transplantationen*

Eine CMV-Infektion ist eine häufige Komplikation nach Transplantation von Knochenmark oder Organen. Nach Einführung wirksamer Virustatika muss die Anwendung von ivIg oder spezifischen Immunglobulinen allein oder in Kombination mit z.B. Ganciclovir für die Prophylaxe - auch bei CMV-Antikörper negativen Empfänger und CMV-positivem Spenderorgan - und in der Therapie manifester Organerkrankungen (z.B. CMV-Pneumonitis) neu überdacht werden (12,22,25,29,35,52).

Bei einer Reihe weiterer Erkrankungen, z.B. autoimmuner hämolytischer Anämie oder Neutropenie, diversen Vaskulitiden, Uveitis, verschiedenen neuromuskulären Autoimmunerkrankungen, rheumatoider Arthritis und SLE ist über Therapieerfolge mit ivIG berichtet worden, repräsentative prospektive Studien zum Wirkungsnachweis stehen jedoch aus (3,13,15,26,41).

11.5.4. Indikationen für spezifische Immunglobuline

Für spezifische Immunglobuline gelten die in der Tabelle 3 angegebenen Dosierungen und Indikationen.

Tabelle 3: Anwendung sog. spezifischer humaner Immunglobuline in der Prophylaxe verschiedener Erkrankungen

Spezifität	Zielgruppe/Indikationen	Präparat	Dosierung	Gegenwärtige Beurteilung der Indikation
Rhesus-D (Rh ₀)	<u>Rh(D)-neg. (dd) Frauen</u> - nach Geburt eines Rh-pos. Kindes - während der Schwangerschaft - bei Aborten, nach Interruptio, nach Extrauteringravidität, nach Amniozentese, nach Chorionzottenbiopsie, bei Blutung in der Schwangerschaft, nach Ausräumung einer Blasenmole, bei Placenta praevia	Anti-D imlg	250-300 µg innerhalb 72 h post partum 250-300 µg in der 28. SSW, 2. Dosis post partum nach Geburt eines Rh-pos. (D+) Kindes. <12. SSW 120-150 µg >12. SSW 250-300 µg	Vorgeschriebene postpartale Prophylaxe vorgeschriebene antenatal-postpartale Prophylaxe Vorgeschriebene Prophylaxe
	<u>Rh (D)-pos. Thrombozytentransfusion bei Rh (D) neg. (dd) Frauen</u>	Anti-D ivlg*	250-300 µg	Bei Frauen im gebärfähigen Alter (s.Kap 2, .2.5.2.1.)
	<u>Rh(D)-inkompatible Erythrozytentransfusion:</u> Prophylaxe der Immunisierung gegen D bei Rh-neg. (dd) Empfängern Rh-pos. (D+) Erythrozytenkonzentrate.	Anti-D imlg	10-15 µg/ml transfundierten Blutes als fraktionierte Gabe über mehrere Tage.	Einzelfälle, wenn Anti-D-Bildung verhindert werden muss.
	<u>Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)</u>	Anti-D ivlg*	25 µg/kgKG für 2 Tage bei Rh(D)-pos. Patienten (5)	Zweitlinien-Therapie nach ivlg. Unwirksam bei Splenektomierten (5,34). Hämolyse, Hämoglobinurie beachten (20) !

CMV (Zytomegalie)	Prophylaxe bei Organtransplantationen	CMVivlg	50-100 PEI-U/kg alle 2-3 Wochen	Reduzierte Inzidenz, verbesserte Überlebensraten schwerer CMV-Organerkrankungen (52)
FSMEV (Frühjahr-Sommer-Meningo-enzephalitis)	<u>Postexpositionelle Sofortprophylaxe in Endemiegebieten</u> für Personen nach dem vollendeten 14 Lebensjahr	FSME imlg	0,2 ml/kg	Prophylaxe innerhalb von 96 Stunden nach Zeckenstich in Endemiegebieten
HAV (Hepatitis A)	<u>Kontakte mit akut Erkrankten.</u> Wiederholung nach 4-6 Monaten erforderlich	normales imlg (100 IE/ml)	0,02-0,06 ml/kg (3,2-9,6 mg/kg)	Vor Aufenthalt in Endemiegebieten <u>aktive Impfung</u> angezeigt. imlg-Prophylaxe nur, wenn sofortiger Schutz erforderlich ist. Simultanimpfung** in Erprobung.
HBV (Hepatitis B)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Perkutane oder mukosale Exposition</u> bei nicht Geimpften und Non-Respondern. - bei Geimpften mit < 10 IU/L anti-HBs - bei Geimpften, wenn keine Testung möglich ist, bei bekannt HBV-positivem Inokulum - Neugeborene HBsAg-positiver Mütter - Lebertransplantation bei HBV-positivem Empfänger 	HB imlg	12-20 IE/kg	Empfohlene Prophylaxe schnellstmöglich nach Exposition. Simultanimpfung** empfohlen.
			200 IE	Empfohlene Prophylaxe schnellstmöglich nach Exposition
		HB ivlg, HBimlg	Hohe Dosen erforderlich (32).	Simultanimpfung** möglichst umgehend post partum. Kann HBV-Reinfektion verhindern.

Masern-virus***	<u>Kinder im 1. Lebensjahr</u> bei Kontakt mit akut Erkrankten, wenn Exposition nicht mehr als 6 Tage zurückliegt.	normales imlg	0,25 ml/kg 0,5 ml/kg bei immungeschwächten Kindern	Empfohlene Prophylaxe. Bei anhaltender Exposition muss die Gabe nach 6-8 Wochen wiederholt werden.
Rabiesvirus (Tollwut)	<u>Nach Kontakt mit tollwutverdächtigen oder tollwütigen Haus- oder Wildtieren:</u> - Knabbern an unbedeckter Haut, oberflächliche Kratzer ohne Blutung, Belecken - Biss, Kratzwunden, Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel - Kontakt von Schleimhäuten und frischen Hautverletzungen mit Impfstoffködern	R imlg	20 IE/kg	Nur aktive Impfung Empfohlene Prophylaxe. Die Hälfte des R imIG lokal infiltrieren, soweit möglich. Simultanimpfung!**
RSV (respiratory syncytial virus)	<u>Prophylaxe</u> bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, kongenitalen Herzerkrankungen und bei Frühgeborenen (< 35. SSW)	RSV-ivlg* Palivizumab im	750 mg/kg, 1 x monatlich 15 mg/kg, 1 x monatlich	Signifikante Reduktion RSV-bedingter Lungenerkrankungen (24,46,48)

Tetanus (Wundstarr- krampf)	<u>Nicht aktiv Immunisierte oder letzte Auffri- schungsimpfung vor >10 Jahren</u>	--	--	Nur aktive Impfung
	– Kleine saubere Verletzung	T imlg	250 IE	Simultanimpfung**.
	– Große oder tetanusverdächtige Verletzung	T imlg	500 IE	Simultanimpfung**.
	– Stark verschmutzte Verletzungen, Verbrennungen, Wunden mit schlechter Sauerstoffversorgung, Ge- websnekrosen, septische Aborte	--	--	Nur Auffrischungsimpfung.
	<u>Aktiv Immunisierte, letzte Auffrischungsimpfung vor 5-10 Jahren</u>	--	--	Nur Auffrischungsimpfung.
	<u>Manifeste Tetanuserkrankung</u>	T imlg	1. Tag 5-10000 IE, ev. Wie- derholung mit 3000 (-6000) IE/Tag nach klin. Bild	Keine gesicherte Indikation.
VZV (Windpocken, Gürtelrose)***	<u>Nach Exposition:</u>	VZ ivlg	5-25 IE/KG mindestens 125 IE	Empfohlene Prophylaxe in- nerhalb von 96 h nach Ex- position.
	- Schwangere ohne VZV-Antikörpertiter, insbes. in der 13.-20. Woche.	oder		
	- Neugeborene bei Kontakt mit akut Erkrankten oder bei Erkrankung der Mutter zwischen 96 Std. vor und 48 Std. nach der Geburt.	VZ imlg	mindestens 0,2 ml/kg	
	- hochgefährdete immunkompromittierte Kranke			

* Über öffentliche Apotheken nach § 73 Abs.3 AMG aus dem Ausland zu beziehen.

** Simultanimpfung: gleichzeitige, aber getrennte Injektion von spezifischem Immunglobulin (Sofortschutz!) mit der 1. Impfstoffdosis.

*** Spezifische Immunglobuline niemals zeitgleich mit Lebendvakzinen verabfolgen (s. 11.5.5.2.).

11.5.5. Kontraindikationen

11.5.5.1. Absolute Kontraindikationen

- imIg oder ivIg bei IgA-Mangel mit nachgewiesenem Anti-IgA

11.5.5.2. Weitere Kontraindikationen

- Bei passagerer Hypogammaglobulinämie im Kindesalter ist eine Substitution mit Ig-Präparaten nicht indiziert, da bei solchen Kindern nach Vakzination eine normale Antikörperbildung nachgewiesen ist (9).
- **Die gleichzeitige parenterale Gabe von Immunglobulinen und attenuierten Lebendvakzinen** (Masern, Röteln, Mumps, Varizellen, Gelbfieber) **kann zu einer Störung der aktiven Antikörperbildung führen**. Ein Abstand von 3 Monaten zwischen der Ig-Gabe und der Impfung ist einzuhalten. Dosisrichtlinien und Angaben der Hersteller sind zu beachten, besonders bei Gabe spezifischer Immunglobuline (Tab. 3).
- Die gelegentlich bei zu rascher Infusion von ivIg auftretende *sog. aseptische Meningitis* (39) mit Kopfschmerzen, Nackensteife, Erbrechen und Fieber stellt *keine Kontraindikation gegen eine weitere Infusionstherapie* mit – wie vorgeschrieben – langsamer Infusionsgeschwindigkeit dar (s.a. Kap. 13); eventuell das Präparat wechseln.

Hinweis:

Unterdosierte Gaben von Immunglobulinen, z.B. von imIg bei Erwachsenen, **sind immer kontraindiziert**, da sie nicht zu wirksamen Antikörperkonzentrationen führen.

(Beispiel: 10 ml 16 %-iges imIg \approx 1,6 g IgG, d.h. \leq 2,5 % des Gesamtkörperpools von 1 g/kg KG).

11.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

s. Kapitel 13

11.7. DOKUMENTATION

s. Kap. 1, 1.7.

Literatur (Kapitel 11)

1. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review), in: The Cochrane Library, Issue 3, 1999. Oxford: Update Software
2. Baker JC, Melish ME, Hali RT, Casto DT et al: Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *N Engl J Med* **327**, 213-219 (1992)
3. Ballou M: Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer* **68** (Suppl), 1430-1436 (1991)
4. Blanchette VS, Luke B, Andrew M et al: A prospective randomised trial of high-dose intravenous immunoglobulin G (IVIgG), oral prednisone and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr* **123**, 989-995 (1993)
5. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M et al: Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* **344**, 703-707 (1994)
6. Bar-Dayyan Y, Kaveri SV, Bar Dayyan Y, Pashov A et al: Anti-inflammatory effects of intravenous immunoglobulin. In "Symposium in Immunology VIII- Inflammation" Eds. Eibl MM, Huber C, Peter HH, Wahn U. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New Your, pp 171-182 (1999)
7. Barron KS, Murphy DJ, Silverman ED Ruttenberg HD et al: Treatment of Kawasaki syndrome: a comparison of two dosage regimens of intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* **117**, 638-644 (1990)
8. Borte M, Schille R, Hunkert F, Braun L: IgG-Subklassendefekte: Klinische Relevanz und Aspekte des Einsatzes von intravenösen Immunglobulinen. *Infusionsther Transfusionsmed* **23** (suppl 4), 98-103 (1996)

9. Buckley RH, Buckley IS: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* **325**, 110-117 (1991)
10. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W et al: The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* **20**, 94-100 (2000).
11. Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *New Engl J Med* **319**, 902-907 (1988)
12. Crumpacker CS: Ganciclovir. *New Engl J Med* **335**, 721-729 (1996)
13. Dalakas MC: Intravenous immune globulin therapy in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle & Nerve* **22**, 1479-1497 (1999)
14. Dwyer JM: Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* **326**, 107-116 (1992)
15. EMEA Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP)
 - Note for guidance on plasma-derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95, ser. 2, London 1998
 - Core SPC for human anti-D immunoglobulin and human anti-D immunoglobulin for intravenous use, CPMB/BPWG/574/99, London 1999
 - Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), CPMP/BPWG/859/95 rev. 1, London 1999
 - Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (sc/imIg)(CPMP/BPWG/282/00, London 2001)
16. Europäisches Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997, Amtliche Deutsche Ausgabe, Dtsch. Apotheker Verlag Stuttgart, Govi Verlag Eschborn, mit folgenden Monographien:
 - Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung, Nr. 853
 - Immunglobulin vom Menschen, Nr. 338
 - Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung, Nr. 918

- Anti-D-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 557
 - Hepatitis-A-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 769
 - Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 722
 - Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung, Nr. 1998, 1016
 - Masern-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 397
 - Röteln-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 162
 - Tetanus-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 398
 - Tollwut-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 723
 - Varicellen-Immunglobulin vom Menschen, Nr. 724
17. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC et al: A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* **330**, 1107-1113 (1994)
18. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G et al: Monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing multiple sclerosis: Results of a 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* **349**, 589-593 (1997)
19. Gaines A, Varricchio F, Kapit R: Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy – United States, 1985-1998, *MMWR* **48** (24), 518-521 (1999)
20. Gaines AR: Acute onset hemoglobinuria and sequelae following Rh₀(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* **95**, 2523-2529 (2000)
21. Gamm H, Huber Ch, Chapel H, Lee M et al: Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Exp Immunol* **97**, 17-20 (1994)
22. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJL, O'Grady JO et al: Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* **350**, 1729-1733 (1997)
23. Gardulf A, Andersen V, Björkander J et al: Subcutaneous immunoglobulin

- replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* **345**, 365-369 (1995)
24. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, Hall CB et al.: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *New Engl J Med* **329**, 1524-1530 (1993)
25. Hibbert PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D et al.: Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in antibody-positive renal transplant recipients. *Ann Int Med* **123**, 18-26 (1995)
26. Immunglobuline in der Klinischen Neurologie, hrsgeg. von P. Berlit. Steinkopff Verlag Darmstadt 2001
27. Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New Engl J Med* **345**, 747-755 (2001)
28. Laupland KB, Dele-Davis H: Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of the art. *Pediatr Cardiol* **20**, 177-183 (1999)
29. Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P et al: Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* **14**, 831-835 (1992)
30. Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D: Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics* **88**, 437-443 (1991)
31. Mofenson LM, Moye JJr, Koselitz J: Crossover of placebo patients to intravenous immunoglobulin confirms efficacy for prophylaxis of bacterial infections and reduction of hospitalizations in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infect Dis J* **13**, 477-484 (1994)
32. Müller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G et al: Liver transplantation in

- HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. *J Hepatol* **13**, 90-96 (1991)
33. Primary immunodeficiency diseases. Report of a INIS Scientific Group. *Clin Exp Immunol* **118** (Suppl. 1) 1-34 (1999)
34. Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin. *Lancet* **349**, 225-230 (1997)
35. Rath BA, Bogner J: Übersicht zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie der CMV-Infektion. *Inf FO IV/1997*, 12-23
(<http://www.rki.de/INFEKT/INFO/INFO.HTM>)
36. Salama A, Mueller-Eckhardt C: Use of Rh antibodies in the treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Transfusion Med Rev* **6**, 17-25 (1992)
37. Schedel I: Application of immunoglobulin preparations in multiple myeloma, in: *Clinical uses of intravenous immunoglobulins*, Morell A, Nydegger UE (eds), Academic Press London 1986, pp 123-130
38. Schwerdtfeger R: Intravenöse Gammaglobulintherapie bei allogener Knochenmarktransplantation, in: *Immunregulation mit i.v.-Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen*, v. Librowski W und Marzusch K (Hrsg.), pmi Verlagsgruppe GmbH, Frankfurt am Main, 1997, pp 228-232
39. Secul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulins: frequency and risk factors. *Ann Int Med* **121**, 259-262 (1994)
40. Soelberg-Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K et al: Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* **50**, 1273-1281 (1998)

41. Stiehm ER: New uses for intravenous immune globulin. *N Engl J Med* **325**, 123-125 (1991)
42. Stiehm ER: Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis J* **16**, 696-701 (1997)
43. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J: Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **323**, 705-712 (1990)
44. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to Factor VIII (antihemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* *ii*, 765-768 (1984).
45. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel, Clinical Guideline: Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Int Med* **126**, 319-326 (1997)
46. The IMPact-RSV-Study Group: Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* **102**, 531-537 (1998)
47. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group: Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* **325**, 73-80 (1991)
48. The PREVENT Study Group: Reduction of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Using Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prophylaxis. *Pediatrics* **99**, 93-99 (1997)

49. Uchino H, Yasunga K, Akatsuka JI: A cooperative clinical trial of high-dose immunoglobulin therapy in 177 cases of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemostas* **51**, 182-185 (1984)
50. Van der Meché FGA, Schmitz PIM: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* **326**, 1123-1129 (1992)
51. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* **282**, 490-3 (1998).
52. Wittes JT, Kelly A, Plante KM: Meta-Analysis of CMVIG Studies for the prevention and Treatment of CMV Infection in Transplant Patients. *Transplant Proc* **28** (suppl 2), 17-24 (1996)
53. Zander AR, Zabelina T, Kröger N, Renges H et al: Use of a five-agent GVHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. *Bone Marrow Transplantation* **23**, 889-893 (1999)
54. Zielen S, Wahn V, Bartmann P, Wolf H: Klinische und immunologische Charakteristika des variablen Immundefektsyndroms. *Monatsschr Kinderheilkd* **147**, 594-598 (1999)

H. Deicher, H.H. Peter

12. AUTOLOGE HÄMOTHERAPIE

- 12.1. Autologe Erythrozytenpräparationen
 - 12.1.1. Herstellung
 - 12.1.1.1. Präoperative Eigenblutentnahme
 - 12.1.1.2. Präoperative normovolämische Hämodilution
 - 12.1.1.3. Maschinelle Autotransfusion von intra- und/oder postoperativ gewonnenen Wundblut-Erythrozyten (MAT)
 - 12.1.2. Wirksame Bestandteile
 - 12.1.3. Physiologische Funktion
 - 12.1.4. Lagerung und Verwendbarkeit
 - 12.1.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung
 - 12.1.6. Unerwünschte Wirkungen
 - 12.1.7. Dokumentation

- 12.2. Autologe Thrombozytenpräparationen, Autologes Gefrorenes Frischplasma (AGFP), Autologer Fibrinkleber
 - 12.2.1. Autologe Thrombozytenkonzentrate
 - 12.2.2. Autologes Gefrorenes Frischplasma (AGFP)
 - 12.2.3. Autologer Fibrinkleber

- 12.3. Autologe Stammzellpräparationen

Literatur

12. AUTOLOGE HÄMOTHERAPIE

Präoperativ entnommenes Eigenblut oder Eigenblutbestandteile unterliegen als Arzneimittel der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV), dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) sowie den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) (2,11,26,29).

12.1. AUTOLOGE ERYTHROZYTENPRÄPARATIONEN

12.1.1. Herstellung

Die Herstellung autologer Erythrozytenpräparationen kann über drei Wege erfolgen: präoperative Eigenblutentnahme, präoperative normovolämische Hämodilution, Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainageblut.

Als Vorteile der autologen Hämotherapie werden u.a. der Ausschluss einer Übertragung viraler Infektionserreger, weiter die Verhinderung von Plasmaunverträglichkeiten und einer transfusionsassoziierten GvHD angegeben. Die Bildung irregulärer Allo-Antikörper im erythrozytären System sowie von HLA/HPA-Ak im leukozytären/thrombozytären System wird durch die Gabe von autologen EK ebenfalls verhindert. Der Patient unterliegt bei der Entnahme des autologen Blutes prinzipiell den gleichen Risiken wie Fremdblutspender (29).

Die Beurteilung der Spendefähigkeit (Kontraindikationen s. Tabelle 1) obliegt dem für die Entnahme verantwortlichen Arzt.

Tabelle 1: Kontraindikationen für Eigenblutentnahmen (29):

- akute Infektionen mit der Möglichkeit der hämatogenen Streuung
- Verdacht auf infektiöse Magen-Darm-Erkrankungen
- akute Erkrankungen ungeklärter Genese
- frischer Herzinfarkt (≤ 3 Monate)
- instabile Angina pectoris
- Hauptstammstenose der Koronararterien
- klinisch wirksame Aortenstenose
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Synkopen unklarer Genese
- Verdacht auf fokale Infektionen

12.1.1.1. Präoperative Eigenblutentnahme

Besteht bei planbaren operativen Maßnahmen eine Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10 %, ist der Patient über das Risiko homologer Bluttransfusionen aufzuklären und rechtzeitig auf die Möglichkeit einer autologen Hämotherapie hinzuweisen (18,29). Die Indikationsstellung zur Eigenblutentnahme, die Aufklärung des Patienten sowie die Vorgabe der Anzahl der herzustellenden Blutprodukte (gemäß krankenhauseigener Bedarfsliste) werden durch die behandelnden Ärzte vorgenommen. Bei jeder Eigenblutentnahme sollte - soweit ärztlich indiziert - eine adäquate Volumensubstitution erfolgen.

Die Eignung eines Patienten zur Eigenblutspende erfolgt in Anlehnung an die Vorgaben der Eignungsuntersuchung gesunder Blutspender (29). Unter Beachtung des individuellen Risikos kann hinsichtlich der Spendefrequenz, der Spende Häufigkeit und -menge sowie der Spendeausschlusskriterien von den Vorgaben der Richtlinien abgewichen werden (29). Der Hämoglobinwert vor Eigenblutentnahme sollte mindestens $11,5 \pm 0,5$ g/dl ($7,1 \pm 0,3$ mmol/l) betragen. Patienten mit Leukozytenwerten über $10,5 \times 10^9/L$ sollten nur dann Eigenblut spenden, wenn eine Infektion als Ursache unwahrscheinlich ist bzw. ausgeschlossen werden kann.

Die Patienten sind nach Aufklärung und Einwilligung mindestens auf Anti-HIV 1/2, Hepatitis B- und Hepatitis C-Virus Infektionsmarker zu untersuchen. Bei Ablehnung dieser Untersuchungen durch den Patienten oder positiven Befunden ist der Patient durch den verantwortlichen Arzt persönlich aufzuklären und zu beraten. Die nähere Abklärung dieser Befunde obliegt dem behandelnden Arzt, über die Durchführung weiterer Eigenblutentnahmen sowie die Retransfusion ist im Einzelfall nach Nutzen-Risiko-Abwägung zu entscheiden. Eigenblutkonserven mit positiven Infektionsmarker sind als solche zu kennzeichnen und getrennt von anderen Eigenblutkonserven zu lagern. Bei der Ausgabe dieser Konserven muss der transfundierende Arzt schriftlich über den infektiösen Status informiert werden (s. a. (29), 2.7.).

Feste Altersgrenzen für Eigenblutentnahmen sind nicht definiert (29). Bei Kindern unter 10 kg Körpergewicht sollte von einer Eigenblutentnahme abgesehen werden. Bei Schwangeren und Patienten mit Tumorleiden ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung angebracht. Da dem Organismus mit jeder entnommenen Vollbluteinheit ca. 250 mg Eisen entzogen und in der Regel mehr als 2 Vollblutkonserven bzw. EK innerhalb kurzer Zeit entnommen werden, sollte frühzeitig eine Eisensubstitutionstherapie eingeleitet werden (7). In Einzelfällen kann eine Gabe von Erythropoietin (EPO, in Kombination mit Eisenpräparaten) zur Schaffung erythrozytärer Reserven notwendig werden (23).

Autologe Erythrozytenkonzentrate werden aus Vollblut oder mittels Zellseparatoren gewonnen. Die Vollblutentnahme entspricht den Vorgaben bei der Herstellung homologer Erythrozytenkonzentrate (s. Kap. 1). Das gewonnene Vollblut kann nach Inline-Filtration unverändert angewendet werden. Die Gewinnung von Eigenblutkomponenten mit Hilfe eines Zellseparators bietet eine Möglichkeit, die herzustellende Anzahl an Erythrozytenkonzentraten an die speziellen Transfusionserfordernisse des Patienten anzupassen. Bei Einstellung eines entsprechend geringen extrakorporalen Volumens (z.B. 250 ml) ist diese Methode auch für Kinder und ältere Patienten gut geeignet (22).

Eigenblutprodukte sind neben der üblichen Etikettenbeschriftung (Konservennummer, Entnahme- und Verfallsdatum, Bezeichnung der Blutkomponente etc.) auch mit Namen, Vornamen und Geburtsdatum des Patienten sowie der Bezeichnung „Eigenblut“ zu kennzeichnen. Die Angabe der AB0/Rh-Blutgruppe kann entfallen.

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

Die Kryokonservierung von Eigenblut ist sehr kostenaufwendig und nur in wenigen Zentren etabliert (19). Die Indikation ist auf polysensibilisierte Patienten mit komplexem Antikörperspektrum sowie Patienten mit seltenen Blutgruppen und potentieller Gefahr der AK-Bildung gegen hochfrequente Antigene beschränkt.

12.1.1.1.1. Qualitätskriterien

Prinzipiell sind alle Anforderungen an homologe Erythrozytenkonzentrate zu erfüllen (s. Kap. 1, 1.1.2). Im Einzelfall kann von den Anforderungen an homologe Blutspender (29), insbesondere von den dort angegebenen Grenzwerten für Erythrozytenzahl und Hk bzw. Hb, aufgrund ärztlicher Entscheidung abgewichen werden. Die Tauglichkeit der spendenden Person ist auch nach den Besonderheiten dieser Produkte zu beurteilen.

12.1.1.2. Präoperative normovolämische Hämodilution

Im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung ist zu **beachten, dass der maximale Einspareffekt** (nur erreichbar bei präoperativen hochnormalen Hb-Werten) **bei höchstens 1-1,5 homologen Erythrozytenkonzentraten liegt**. Die akute normovolämische Hämodilution (ANH) bietet die Vorteile der einfachen Logistik und Organisation (12).

Der Patient ist über die Möglichkeit und Risiken der Hämodilution aufzuklären; Kontraindikationen s. Tab. 1.

Der Konservenbeutel ist mit den Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum) sowie Entnahmedatum und -zeit zu versehen. Das gewonnene Voll-

blut ist nicht lagerungsfähig und innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Entnahme zu transfundieren. Auf einen AB0-Identitätstest kann verzichtet werden, wenn die Präparate unmittelbar am Patienten verbleiben. Zwischen Entnahme und Rückgabe darf kein personeller Wechsel stattfinden. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Herstellung trägt der entnehmende Arzt. Die Dokumentation der Anwendung folgt § 14 (2) TFG (Patientendaten, Konservennummer, Bezeichnung des Präparates, Menge, Datum und Uhrzeit der Anwendung, unerwünschte Wirkungen).

12.1.1.2.1. Qualitätskriterien

Die Vollblutkonserven sind einer visuellen Kontrolle (Unversehrtheit, Hämolyse, Koagelbildung) zu unterziehen. Im Übrigen wird auf die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) verwiesen (1,29).

12.1.1.3. Maschinelle Autotransfusion (MAT)

Der Patient ist über die Möglichkeit und Risiken der MAT aufzuklären. Die MAT ist vor allem bei Operationen indiziert, bei denen ein großer Blutverlust erwartet wird (z.B. orthopädische oder gefäßchirurgische Eingriffe) bzw. akut eintritt (3) (Notfalloperationen). Das aus dem Wundgebiet austretende Blut wird maschinell aufgearbeitet und als gewaschene Erythrozytensuspension retransfundiert. Die MAT darf nicht angewendet werden, wenn der dringende Verdacht einer bakteriellen Kontamination des abgesaugten Wundblutes besteht (z.B. Magen-Darm-Chirurgie), da durch den Waschvorgang und die Filtration bei der Aufarbeitung des Blutes die Bakterien nicht eliminiert werden. Wird das gewonnene EK nicht sofort retransfundiert, so ist der Beutel mit den Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum) sowie Abnahmedatum und –zeit zu beschriften. Es muss innerhalb von 6 Stunden nach der Entnahme transfundiert werden

Bei Tumorpatienten wird für die Verwendung von Wundblut zur Retransfusion (MAT) eine Bestrahlung mit 50 Gy empfohlen (13). Die einschlägigen Bestimmungen zum Betreiben einer derartigen Bestrahlungseinrichtung sind zu beachten.

12.1.1.3.1. Qualitätskriterien

Hinsichtlich Deklaration und Dokumentation wird auf 12.1.1.2. verwiesen. Die MAT-Produkte sind einer visuellen Kontrolle (Unversehrtheit der Behältnisse, Hämolyse, Koagelbildung) zu unterziehen.

12.1.2. Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile der unter 12.1. beschriebenen Produkte sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten.

12.1.3. Physiologische Funktion

s. Kapitel 1, 1.3

12.1.4. Lagerung und Verwendbarkeit

Autologe Erythrozytenpräparationen sind grundsätzlich bei 2-6°C temperaturüberwacht und getrennt von homologen Produkten zu lagern.

Durch Hämodilution oder MAT gewonnenes Blut soll indikationsbezogen zeitnah retransfundierte werden. Die maximale Zeit bis zur Retransfusion beträgt 6 Stunden.

12.1.5. Anwendungsgebiete, Dosierung, Art der Anwendung

Die Indikation zur Transfusion von Eigenblut richtet sich nach der klinischen Situation des Patienten und leitet sich aus den Empfehlungen zur Transfusion homologer Blutkomponenten ab (s. Kap. 1-4). Bei fehlender Indikation dürfen Eigenblutpräparate nicht transfundiert werden.

12.1.6. Unerwünschte Wirkungen

s. Kapitel 13

12.1.7. Dokumentation

Bezüglich der Dokumentation wird auf Kap 1, 1.7. verwiesen. Der Patient ist vor der Eigenblutentnahme schriftlich über die Spenderisiken aufzuklären und auf die weiterhin bestehende Möglichkeit des Einsatzes homologer Blutkomponenten hinzuweisen. Er muss schriftlich bestätigen, dass er vom Haftungsausschluss der Einrichtung bei Verlust oder Beschädigung der Eigenblutkonserve Kenntnis hat. Ebenfalls ist die schriftliche Einwilligung zur Durchführung der infektionsserologischen Tests einzuholen.

12.2. AUTOLOGE THROMBOZYTENPRÄPARATIONEN, AUTOLOGES GEFRORENES FRISCHPLASMA (AGFP), AUTOLOGER FIBINKLEBER

Der Einsatz dieser Präparate beruht auf Berichten einzelner Arbeitsgruppen und ist auf wenige Indikationen beschränkt. Kontrollierte prospektive Studien liegen nicht vor. Verbindliche Regeln über Indikationen, Dosierungen, Qualitätsanforderungen oder Art der Anwendung können daher nicht formuliert werden.

12.2.1. Autologe Thrombozytenkonzentrate

Diese sind in der Augenheilkunde in der Therapie des Makulaforamens angewandt worden (9,10,16,17,20). Sog. Wachstumsfaktorenkonzentrate aus Thrombozyten wurden zur Unterstützung der Wundheilung eingesetzt (4,14,15,24,28).

Vereinzelt wurde über den Einsatz von autologen TK bei kardiochirurgischen Operationen (31) und als supportive Behandlung bei Hochdosis-Chemotherapie (25) berichtet. ¹¹¹In-oxid markierte autologe Thrombozyten sind in der Diagnostik von Thrombosen eingesetzt worden (21).

12.2.2. Autologes Gefrorenes Frischplasma (AGFP)

Im Rahmen der Auftrennung bei der Herstellung von Eigenblut (s. Richtlinien 2.7.1.6.) wird regelmäßig AGFP produziert, welches intra- und post-

operativ zur Verfügung steht. Wegen der Indikationen für GFP wird auf Kap. 4, 4.5.1., verwiesen. Bei langfristig planbaren Operationen mit absehbar großem Blutverlust (z.B. Hüftendoprothesen-Wechsel, Wirbelsäulenoperationen), bei denen intraoperativ die MAT zum Einsatz kommt, ist die präoperative Gewinnung mehrerer Einheiten AGFP mittels Plasmapherese eine gute Möglichkeit, perioperativ – in Kombination mit MAT-Blut – einen physiologischen Volumenersatz auch bei Verlust großer Mengen durchzuführen.

12.2.3. Autologer Fibrinkleber

Berichte zur Herstellung und Anwendung liegen aus dermatologischen, chirurgischen und HNO-kundlichen Arbeitsgruppen vor (5,6,14,24,27). Ein einheitliches Vorgehen ist bisher nicht etabliert.

12.3. AUTOLOGE STAMMZELLPRÄPARATIONEN

Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) (29) und zur Transplantation peripherer Blutstammzellen (30) sowie auf die Empfehlungen der DGTI zur Blutstammzellapherese (8) wird verwiesen.

Literatur (Kapitel 12)

1. Bauermann E, Siemers A, Linde I: Qualitätssicherung beim Konzept der autologen Transfusion aus anästhesiologischer Sicht. *Hämatologie* **6**, 136-149 (1997)
2. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom 1.4.1985, BGBl. I, 546 (1985)
3. Claeys L, Horsch S: Intraoperative Autotransfusion in der Gefäßchirurgie. In: Mempel W, Heim MU. *Methoden der perioperativen Eigenbluttransfusion*, Demeter, München, 24-26 (1989)
4. Coerper S, Kövecker G, Flesch I, Becker HD: Ulcus Cruris Venosum: Chirurgisches Debridement, antibiotische Therapie und Stimulation mit thrombozytären Wachstumsfaktoren. *Langenbecks Archiv Chir* **380**, 102-107 (1995)
5. De Moraes AM, Annichino-Bizzacchi JM, Rossi AB: Use of autologous fibrin glue in dermatological surgery: application of skin graft and second intention healing. *Rev Paul Med* **116**, 1747-1752 (1998)
6. Dike GWR, Bidwell E, Rizza CR: The preparation and clinical use of a new concentrate containing factor IX, prothrombin and factor X and of a separate concentrate containing factor VII. *Br J Hematol* **22**, 469-490 (1972)
7. Eckstein R, Weißbach V: Eigenblutentnahme und Eisenstoffwechsel. In: Mempel W et al. *Aktueller Stand der Eigenbluttransfusion. Hämatologie. Sympomed*, München, 8-14 (1993)
8. Empfehlungen zur Blutstammzellapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. In: *Infusionther Transfusionsmed* **25**, 325-335 (1998)

9. Gaudric A, Massin P, Paques M et al: Autologous platelet concentrate for the treatment of full-thickness macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **233**, 549-554 (1995)
10. Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Klüter H: Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion* **39**, 144-148 (1999)
11. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) vom 19.10.1994, BGBl. I, 3018 (1994)
12. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al: Blood Conservation (review). *N Engl J Med* **340**, 525-533 (1999)
13. Hansen E, Taeger K, Höfstädter F: Die Retransfusion von Wundblut bei Tumoroperationen. *Dt Ärztebl* **96**, A-2586-2594 (1999)
14. Kjaergard HK, Weis-Fogh US, Thiis JJ: Preparation of autologous fibrin glue from pericardial blood. *Ann Thorac Surg* **55**, 543-544 (1993)
15. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD et al: Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* **170**, 56-60, (1990)
16. Korobelnik JF, Hannouche D, Belayachi N et al: Autologous platelet concentrate as an adjunct in macular hole healing: a pilot study. *Ophthalmology* **103**, 590-594 (1996)
17. Martin P, Hopkinson-Woolley J, McCluskey J: Growth factors and cutaneous wound repair. *Progress in Growth Factor Research* **4**, 25-44 (1992)
18. Mempel W: Blutsparende Verfahren. In: Mueller-Eckhardt C. *Transfusionsmedizin*, 2. Auflage Springer Verlag Heidelberg, 499-509 (1996)

19. Mempel W: Tiefgefrierung der Erythrozyten bereits eine Routinemaßnahme. In: Schleinzer W, Singbartl G. Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin. Karger Basel, 223-227 (1993)
20. Minihan M, Goggin M, Cleary PE: Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or TGF beta-2. Br J Ophtalmol **81**, 1073-1079 (1997)
21. Morimoto Y, Sugimoto T, Okada M et al: Clinical assessment of vascular thrombosis using ¹¹¹In platelet scintigraphy. Angiology **51**, 61-68 (2000)
22. Pruß A, Koscielny J, Kieseewetter H et al: Autologe Blutkomponentenspende mit dem Programm PES 2 des Zellseparators MCS 3p. Infusionsther Transfusionsmed **24**, 72-77 (1997)
23. Sowade O, Warnke H, Scigalla P et al: Avoidance of allogenic blood transfusion by treatment with Epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. Blood **89**, 411-418 (1997)
24. Toma AG, Fisher EW, Cheesman AD: Autologous fibrin glue in the repair of dural defects in craniofacial resections. J Laryng Otol **106**, 356-357 (1992)
25. Toretta L, Perotti C, Pedrazzoli P et al: Autologous platelet collection and storage to support thrombocytopenia in patients undergoing high-dose chemotherapy and circulating progenitor cell transplantation for high-risk breast cancer. Vox Sang **75**, 224-229 (1998)
26. Transfusionsgesetz (Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens), BGB 1998, Teil I Nr. 42 vom 06.07.1998
27. Venkatesh KS, Ramanujam P: Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. Dis Colon Rectum **42**, 1136-1139 (1999)
28. Wang HJ, Wan HL, Yang TS et al: Acceleration of skin graft healing by growth factors. Burns **22**, 10-14 (1996)

29. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), in der jeweils gültigen Fassung
30. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen.
Dt Ärzteb **94**, B-1268-1276 (1997)
31. Yokomuro M, Ebine K, Shiromura K et al: Safety and efficacy of autologous platelet transfusion in cardiac surgery. *Cryobiology* **38**, 236-242 (1999)

H. Kieseletter, A. Salama, J. Biscopig, A. Pruß

13. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

- 13.1. Blutkomponenten
 - 13.1.1. Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp
 - 13.1.2. Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ
 - 13.1.3. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
 - 13.1.4. Allergische Transfusionsreaktion
 - 13.1.5. Posttransfusionelle Purpura
 - 13.1.6. Transfusionsassoziierte Graft versus Host-Krankheit
 - 13.1.7. Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
 - 13.1.8. Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination
 - 13.1.9. Transfusionsassoziierte Virusinfektionen
 - 13.1.10. Transfusionsassoziierte Parasitosen
 - 13.1.11. Weitere unerwünschte Wirkungen

- 13.2. Plasmaderivate
 - 13.2.1. Pseudo-allergische Reaktionen und Allergien
 - 13.2.2. Infektionsrisiken
 - 13.2.3. Besonderheiten einzelner Präparate
 - 13.2.3.1. Gerinnungsfaktor-Präparate: Unerwünschte Wirkungen durch prokoagulatorische Aktivität
 - 13.2.3.2. Gerinnungsfaktor-Präparate: Hemmkörperbildung
 - 13.2.3.3. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
 - 13.2.3.4. C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat: Thrombosen
 - 13.2.3.5. Humane Immunglobuline: Antikörper gegen Immunglobulin A
 - 13.2.3.6. Humane Immunglobuline: Aseptische Meningitis

13.2.3.7. Humane Immunglobuline: Akutes Nierenversagen

13.3. Autologe Erythrozytenkonzentrate

13.3.1. Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination

13.3.2. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

13.3.3. Risiken bei Verwechslung des Präparates

13.3.4. Weitere Unerwünschte Wirkungen

13.4. Dokumentation, Meldewege und Rückverfolgung

Literatur

13. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Einleitung: Häufigkeiten

Aktuelle Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen Formen unerwünschter Wirkungen von Blutkomponenten sind in Tabelle 1 dargestellt. Jahrelange Arbeiten zur Qualitätssicherung bei Herstellung und Anwendung von Blutprodukten haben dazu geführt, dass schwerwiegende unerwünschte Wirkungen nur noch sehr selten vorkommen.

Tabelle 1: Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen (nach 23, 27, 33, 41)
Risiko je transfundierte Einheit

hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp	
• ohne tödlichen Ausgang	1:6.000-1:80.000
• mit tödlichem Ausgang	1:250.000-1:600.000
hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ	1:1.000-1:4.000 1:100.000 ¹
febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	< 1:200 (EK) < 1:5 (TK)
allergische Transfusionsreaktion	
• mit mildem Verlauf	1:33-1:333
• mit schwerem Verlauf	1:20.000-1:50.000
posttransfusionelle Purpura	Einzelfälle 1:600.000 ¹
transfusionsassoziierte <i>graft versus host</i> -Krankheit (taGVHD)	1:400.000-1:1.200.000
transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1:5.000-1:7.200 < 1:180.000 ¹
bakterielle Kontamination	1:500.000-1:4.700.000 (EK) 1:900-1:100.000 (TK)
transfusionsassoziierte Virusinfektionen durch	
• HIV	< 1:10 ⁶
• HBV	1:10 ⁵ – 1:10 ⁶
• HCV	< 1:10 ⁶
transfusionsassoziierte Parasitosen	
Plasmodium (alle Spezies)	< 1:10 ⁶

¹ Zahlen abgeleitet aus Meldungen an das britische Register *Serious Hazards of Transfusion* (SHOT), www.shot.demon.co.uk, 27)

13.1. Blutkomponenten

13.1.1. Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

Ätiologie, Vorkommen:

Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp treten in typischer Weise bei AB0-inkompatibler Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auf, meist bei Übertragung eines A-Erythrozytenkonzentrates auf einen 0-Empfänger. Die intravasale Lyse durch vollständige Komplement-aktivierung kann stürmisch verlaufen und zum Tod führen. Die Zahl tödlicher AB0-inkompatibler Transfusionen wird mit 1 auf 250000 bis 1 auf 600000 transfundierte Einheiten angegeben (10,26), siehe Tabelle 1. Granulozytenkonzentrate enthalten herstellungsbedingt einen relativ hohen Anteil an Erythrozyten, so dass hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp auch bei AB0-inkompatibler Granulozyten-Transfusion gesehen werden. Präformierte Alloantikörper im Empfängerserum gegen andere Blutgruppenmerkmale sind selten die Ursache einer Sofortreaktion.

Das Umgehen bewährter Sicherungsmaßnahmen (Identitätssicherung durch AB0-Bedside-Test) trägt maßgeblich zu dieser Art der Transfusionsreaktion bei (38).

Symptomatik:

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel: Fieber, Schweißausbruch, Tachykardie, Hypotonie/Schock, Schüttelfrost, Unruhe, Angst, Rücken-/Flanken-/Brustschmerzen, gesichts-/stammbetonte Hautrötung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Blutungen, Hämoglobinurie, disseminierte intravasale Gerinnung und Nierenversagen können auftreten. Bei Patienten in Narkose können Hypotonie und ungewöhnlich starke Blutungen im Wundgebiet die einzigen Symptome sein.

Diagnostik:

Identität von Präparat und Empfänger prüfen, Wiederholung der AB0-Kurzbestimmung (Bedside-Test). Laboratoriumsdiagnostik: LDH, Haptoglobin, freies Hämoglobin im Plasma, freies Hämoglobin im Urin. Direkter Antihumanglobulintest, serologische Verträglichkeitsprobe und Antikörpersuchtest mit prä- und posttransfusionellem Empfängerblut. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Gerinnungsstörung sind gezielte hämostase-

ologische Untersuchungen indiziert; ggf. Durchführung der Diagnostik einer Verbrauchskoagulopathie. Ausschluss einer bakteriellen Kontamination (s. 13.1.8.).

Therapeutische Maßnahmen:

Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offen halten. Sicherstellung der renalen Ausscheidung (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration). Überwachung des Gerinnungsstatus und allgemeine Schockbehandlung.

Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie.

13.1.2. Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ

Ätiologie, Vorkommen:

Die Konzentration einmal gebildeter Alloantikörper gegen Blutgruppenantigene kann im Laufe der Zeit erheblich absinken und schließlich nicht mehr nachweisbar sein (35). Bei erneuter Exposition des immunisierten Empfängers kommt es zur Boosterung und damit zum verzögerten Auftreten von Antikörpern. Die konsekutive Hämolyse kann daher in einem Zeitraum bis zu 14 Tagen nach der Transfusion auftreten. Die Anzahl tödlicher Verläufe wird mit etwa 1 auf 1,8 Millionen transfundierte Einheiten angegeben (26).

Aufgrund des herstellungsbedingt hohen Anteils von Erythrozyten in Granulozytenkonzentraten können hämolytische Transfusionsreaktionen vom verzögerten Typ auch hier auftreten.

Symptomatik:

Anämie, Ikterus, Hämoglobinurie, selten disseminierte intravasale Gerinnung, Nierenversagen.

Diagnostik:

Laboratoriumsdiagnostik (LDH, Bilirubin, Blutbild; in ausgeprägten Fällen Haptoglobin, freies Hämoglobin in Plasma und Urin. Direkter Antihumanglobulintest, Antikörpersuchtest und -identifizierung). Bei Verdacht auf Gerinnungsstörungen gezielte hämostaseologische Untersuchungen.

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomorientierte Überwachung des Patienten. Falls erforderlich, Überwachung des Gerinnungsstatus und erneute Transfusion unter Berücksichtigung der Spezifität des Antikörpers.

Prophylaxe:

Einmal erhobene Befunde über irreguläre erythrozytäre Antikörper sollten immer in einen Notfallausweis eingetragen werden und müssen bei allen künftigen Transfusionen berücksichtigt werden.

13.1.3. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion*Ätiologie und Vorkommen:*

Die Freisetzung von Zellinhaltsstoffen aus Leukozyten während der Herstellung, Lagerung oder Transfusion wird als die wesentliche Ursache febriler Reaktionen angenommen. Febrile Reaktionen können auch auftreten, wenn antileukozytäre Antikörper des Empfängers mit kontaminierenden Leukozyten in Thrombozyten- oder Granulozytenkonzentraten reagieren (15). Hohe Transfusionsgeschwindigkeiten begünstigen das Auftreten febriler Reaktionen bei der Transfusion von Granulozytenkonzentraten.

Symptomatik:

Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1° C), Schüttelfrost, moderate Dyspnoe, meist 30 bis 60 Minuten nach Einleitung der Transfusion; Hypotension. Klinische Zeichen der hämolytischen Transfusionsreaktion vom Soforttyp (s. 13.1) können unter Umständen ebenfalls beobachtet werden.

Diagnostik:

Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp ist auszuschließen (s. 13.1.).

Therapeutische Maßnahmen:

Antipyretika können die Symptome wirksam unterdrücken. H₁-Rezeptor-Antagonisten oder Corticoide können prophylaktisch gegeben werden.

13.1.4. Allergische Transfusionsreaktion*Ätiologie und Vorkommen:*

Als Ursache allergischer Reaktionen werden Antikörper im Empfängerserum gegen Plasmaproteine des Spenders angesehen; bei rund 0,5% der transfundierten Einheiten ist mit einer allergischen Reaktion zu rechnen (12).

In seltenen Fällen können Empfänger mit angeborenem IgA-Mangel hochtitrige Antikörper gegen Immunglobulin A bilden, die Ursache einer allergischen Transfusionsreaktion sein können (40).

Symptomatik:

Urtikaria, gesichts- und stammbetonte Hautrötung, Pruritus, selten weitere klinischen Zeichen der allergischen Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Klinische Zeichen der hämolytischen Transfusionsreaktion vom Soforttyp können unter Umständen ebenfalls beobachtet werden.

Diagnostik:

Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp ist auszuschließen (s. 13.1.).

Bei schwerer allergischer Reaktion sollte ferner ein angeborener IgA-Mangel ausgeschlossen werden (Bestimmung der IgA-Konzentration im Serum).

Therapeutische Maßnahmen:

Abbruch der Transfusion; Zugang belassen! Stadien-bezogene Behandlung wie bei anderen allergischen Reaktionen (s. Leitlinie Notfalltherapie des allergischen Schocks: www.awmf-online.de; s. auch Rote Liste, Innenseite Rückendeckel). Bei bekannter wiederholter allergischer Transfusionsreak-

tion sollte eine Prämedikation (H₁-Rezeptor-Antagonisten, Corticoide) erwogen werden.

Prophylaxe:

Bei nachgewiesenem IgA-Mangel kann die Indikation zur Transfusion gewaschener Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate bestehen (40). Plasmatransfusionen sind bei nachgewiesenem IgA-Mangel zu vermeiden bzw. nur mit sogenannten IgA-Mangelplasmen durchzuführen.

13.1.5. Posttransfusionelle Purpura

Ätiologie und Vorkommen:

Ursache der posttransfusionellen Purpura sind thrombozytenspezifische Alloantikörper im Blut des Empfängers. Es handelt sich um eine sehr seltene Transfusionsreaktion (32).

Symptomatik:

Akute, isolierte Thrombozytopenie mit Blutungsneigung nach zuvor unauffälligen Thrombozytenzahlen etwa eine Woche nach Transfusion.

Diagnostik:

Nachweis thrombozytärer Antikörper.

Therapeutische Maßnahmen:

Intravenöse Immunglobulintherapie (s. Kap. 11).

13.1.6. Transfusionsassoziierte Graft versus Host-Krankheit

Ätiologie und Vorkommen:

Ursache der sehr seltenen transfusionsassoziierten Graft versus Host-Krankheit (taGVHD) ist die Übertragung von proliferationsfähigen T-Lymphozyten des Spenders auf einen in der Regel immuninkompetenten Empfänger. In Einzelfällen ist die Entstehung einer taGVHD bei immungesunden Empfängern beschrieben, wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers war („one-way HLA-match“), insbesondere bei Transfusion unter Blutsverwandten (2).

Symptomatik:

Fieber, makulopapulöses Erythem der Haut, generalisierte Erythrodermie, Blasenbildung, Übelkeit, Erbrechen, massive Durchfälle, cholestatische Hepatitis, Lymphadenopathie, Panzytopenie, etwa 4 bis 30 Tage nach Transfusion.

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomorientierte Therapie (19).

Prophylaxe:

Bestrahlung der Blutkomponenten mit 30 Gy (s. Kap. 1, Tab. 2). Eine reine Leukozytendepletion ist keine hinreichende Maßnahme (2,31). Granulozytenkonzentrate sind aufgrund des hohen Gehaltes an proliferationsfähigen T-Lymphozyten in der Regel mit 30 Gy zu bestrahlen.

13.1.7. Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)*Ätiologie und Vorkommen:*

Ursache der akuten transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI) sind leukozytäre Antikörper im Spenderplasma (selten im Empfängerplasma). Die aktivierten Leukozyten treten in der Mikrozirkulation der Lunge aus und führen zum Lungenödem. Rund 5% der betroffenen Patienten versterben (22).

Symptomatik:

Noch während oder bis zu sechs Stunden nach der Transfusion kommt es zu rasch zunehmender Dyspnoe, Hypotonie, Fieber und Ausbildung eines Lungenödems. 70% der Patienten werden beatmungspflichtig.

Diagnostik:

Bei Auftreten von Lungenödem und Beatmungspflicht im zeitlichen Zusammenhang mit Transfusionen ist eine TRALI differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. Nach Leukozytenantikörpern im Spender- und Empfängerblut sollte gesucht werden.

Therapeutische Maßnahmen:

Sicherstellung der Vitalfunktion, Beatmung, Infusionstherapie. Die Anwendung von Corticoiden ist umstritten, Diuretika gelten als nicht indiziert (22).

13.1.8. Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination*Ätiologie und Vorkommen:*

Mikroorganismen aus dem Blut oder von der Haut des Spenders können zur Kontamination von Blutprodukten führen.

Das Auftreten spezifischer Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Treponemen, Borrelien und Rickettsien ist eine Rarität (9,11).

Symptomatik:

Die Symptome einer septischen Reaktion können je nach Schweregrad denen der hämolytischen Transfusionsreaktion vom Soforttyp oder denen der fieberhaften, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion ähneln. Im Vordergrund stehen meist Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Hypotonie und Tachykardie, die oft noch unter der Transfusion, selten einige Stunden später auftreten (30).

Diagnostik:

Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp ist vorrangig auszuschließen.

Bei Verdacht auf bakterielle Kontamination sind mikrobiologische Kulturen aus den transfundierten Einheiten und aus Blut des Empfängers bei geeigneten Temperaturen zu veranlassen (30).

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomatische Therapie, ggf. Schockbehandlung, gezielte antibiotische Therapie.

13.1.9. Transfusionsassoziierte Virusinfektionen*Ätiologie und Vorkommen:*

Ursache viraler Kontaminationen sind Virämien des Spenders, die sich trotz hochempfindlicher Testverfahren im Prüflabor nicht nachweisen lassen. Die

Übertragung von Viren – auch bisher unbekannter Natur – ist nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für HIV, HBV und HCV (siehe Tabelle 1). Die Leukozytendepletion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten eliminiert zellständige Viren, wie z.B. CMV und HHV-8 sowie HTLV-I/II weitgehend. Nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand ist die Leukozytendepletion zur Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion der Testung von Blutspenden gleichwertig. Durch Granulozytenkonzentrate werden ggf. zellständige Viren (wie z. B. CMV) übertragen, so dass hier die Auswahl CMV-negativer Blutspender erforderlich sein kann.

Symptomatik:

Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).

Diagnostik:

Antikörperdiagnostik, Virusgenomnachweis, Vergleich der Virusgenomsequenzen bei Empfänger und Spender.

Therapeutische Maßnahmen:

Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.

Prophylaxe:

Trotz des geringen Infektionsrisikos ist vor jeder Transfusion die Gefährdung des Empfängers durch eine Virusinfektion gegen den Nutzen der Transfusion abzuwägen.

13.1.10. Transfusionsassoziierte Parasitosen

Ätiologie und Vorkommen:

Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, Parasiten mit Blutkomponenten zu übertragen – insbesondere Malariaerreger (Plasmodien), ferner Trypanosomen, Babesien, Leishmanien, Mikrofilarien und Toxoplasma (11).

Symptomatik:

Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).

Diagnostik:

Antikörperdiagnostik, Erregernachweis.

Therapeutische Maßnahmen:

Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.

13.1.11. Weitere unerwünschte Wirkungen*Transfusionshämosiderose (Erythrozytenkonzentrate)*

Bei chronischem Transfusionsbedarf ist ab etwa 100 transfundierten Erythrozytenkonzentraten mit dem Auftreten einer Hämosiderose zu rechnen, deren wesentliche Organkomplikationen das endokrine Pankreas, Leber und Herz betreffen. Therapeutisch ist Deferoxamin wirksam, das bei absehbarem langfristigem Transfusionsbedarf frühzeitig in das Therapie-schema aufgenommen werden sollte (8).

Hypothermie

Die Gefahr der Hypothermie besteht vor allem im Rahmen der Massivtransfusion; Absenkungen der Körpertemperatur auf 34-32° C werden bei schneller Substitution von 50% des Blutvolumens erreicht und können potentiell lebensbedrohliche Störungen hervorrufen oder verstärken (24).

Durch Erwärmung der Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrate, Plasmen) in geeigneten Vorrichtungen lässt sich eine Hypothermie vermeiden.

Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie kann bei sehr schneller Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten (mehr als 60 ml/min) klinische Bedeutung erlangen. Sie ist ferner zu bedenken bei Patienten mit primär erhöhtem Kaliumspiegel (Niereninsuffizienz!) und gegebenenfalls im Zusammenhang mit Austauschtransfusionen (24,30).

Hypervolämie

Zu rasche Transfusion größerer Volumina insbesondere bei Neugeborenen und Kindern sowie bei älteren Menschen und bei Patienten mit erhöhtem Plasmavolumen kann zur akuten Hypervolämie mit Husten, Dyspnoe, Zyanose, Halsvenenstauung, Kopfschmerzen, Herzinsuffizienz und Lungenödem führen. Therapeutisch werden Diuretika und Sauerstoffgabe empfohlen.

Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 1 ml pro kg Körpergewicht und Stunde vorgebeugt werden (37).

Transfusion hämolytischer Erythrozytenkonzentrate

Hämolysen in nennenswertem Umfang können bei nicht sachgerechter Lagerung (akzidentelles Gefrieren!), unsachgerechter Erwärmung oder durch unzulässige Beimischung von Medikamenten und hyper- oder hypotonen Lösungen zum Erythrozytenkonzentrat auftreten.

Das Auftreten schwerwiegender Gerinnungsstörungen mit Gefahr der disseminierten intravasalen Gerinnung ist nicht auszuschließen (37). Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, der Gerinnungsstatus ist wiederholt zu prüfen.

Hemmkörperbildung

Eine Hemmkörperbildung bei Patienten mit Faktorenmangel, die mit gefrorenem Frischplasma transfundiert werden, ist möglich.

Citratreaktionen

Bei rascher Transfusion (mehr als 50 ml/min) von gefrorenem Frischplasma ist insbesondere bei Patienten mit bekannten Funktionsstörungen (Leberinsuffizienz, Azidose, Hypothermie, Schock) sowie im Neugeborenenalter das Risiko einer Citratintoxikation gegeben. Symptome sind neben klinischen Hinweisen QT-Verlängerung im EKG, Blutdruckabfall, Arrhythmie. Therapeutisch wird Calciumglukonat verabreicht.

Hämolyse bei AB0-Fehltransfusion

Bei AB0-inkompatibler Plasmatransfusion (durch Plasmagabe oder auch durch die Gabe von plasmahaltigen Thrombozytenkonzentraten) wird nur

eine im Verhältnis zum Antigen geringe Menge Antikörper in den Kreislauf des Empfängers eingebracht. Klinisch manifeste hämolytische Reaktionen auf ABO-inkompatible Plasmatransfusionen gelten als selten. Kumulationseffekte bei Mehrfachtransfusion sowie die besonderen Gegebenheiten bei Neugeborenen und Kindern sind jedoch zu bedenken (37).

13.2 PLASMADERIVATE

13.2.1. Pseudo-allergische Reaktionen und Allergien

Ätiologie, Vorkommen:

Nicht-immunologische Pseudoallergie (anaphylaktoide Reaktion) oder allergische Typ-I-Reaktion (IgE-vermittelte Histaminfreisetzung; anaphylaktische Reaktion). Leichte Reaktionen sind selten; schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen treten in Einzelfällen auf und wurden in der Vergangenheit u.a. auf Stabilisatoren und auf den Gehalt an Polymeren zurückgeführt (25,36). Sie treten seit Einführung hochgereinigter Präparate sehr selten auf (5).

Symptomatik:

Fieber, Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem, Übelkeit, abdominelle Krämpfe, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotension, Arrhythmie, Larynxödem, Bronchospasmus, Herz-Kreislauf-Schock.

Diagnostik:

Klinik, Dokumentation der zeitlichen Reihenfolge applizierter Substanzen. 4-6 Wochen nach schweren anaphylaktischen Zwischenfällen wird eine allergologische Abklärung empfohlen, um ggf. eine lebensbedrohliche Reexposition mit dem implizierten Allergen zu vermeiden.

Therapeutische Maßnahmen:

Anwendung des Präparates unterbrechen. Venösen Zugang offen halten. Leichte Reaktionen können mit H₁-Rezeptor-Antagonisten und Corticoiden beherrscht werden. Stadien-bezogene Behandlung wie bei anderen allergischen Reaktionen (s. Leitlinie Notfalltherapie des allergischen Schocks: www.awmf-online.de; s. auch Rote Liste, Innenseite

Rückendeckel). Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Plasma-derivaten kann es angezeigt sein, Antihistaminika vorbeugend zu verabreichen.

13.2.2. Infektionsrisiken

Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig ausgeschlossen (44). In Kenntnis der vorgeschriebenen Verfahren zur Virusinaktivierung ist auf ein geringes Risiko der Übertragung von Hepatitis A sowie von Parvovirus B19 zu verweisen. Einzelfallberichte von Parvovirus-B19-Übertragungen durch Gerinnungspräparate liegen vor (18). **In den letzten Jahren ist eine Übertragung von HBV, HCV und HIV mit in Deutschland zugelassenen Plasmaderivaten nicht mehr bekannt geworden.**

13.2.3. Besonderheiten einzelner Präparate

13.2.3.1 Gerinnungsfaktor-Präparate: Unerwünschte Wirkungen durch prokoagulatorische Aktivität

Thrombembolische Zwischenfälle (DIC, Thrombosen, Myokardinfarkt) durch PPSB-Konzentrate verursacht durch herstellungsbedingt aktivierte Gerinnungsfaktoren wurden beschrieben (17,21).

Wie unter Kap. 6.1.1 bereits erwähnt, enthalten PPSB-Präparate eine nicht den physiologischen Gegebenheiten entsprechende Zusammensetzung der Aktivitäten der Prokoagulatoren. Bei hoher oder Überdosierung von PPSB kann es dadurch zu einem sog. Zymogen Overload kommen: d.h. das ausgewogene physiologische Verhältnis insbesondere von Prothrombin und Faktor X zu den Inhibitorsystemen Antithrombin und Protein C/S wird durch die Substitutionstherapie mit PPSB deutlich zu Gunsten der Prokoagulatoren verschoben. Thromboembolische Komplikationen können die Folge sein.

Bei der Anwendung hoher Dosen von aktivierten PPSB-Präparaten wurden in sehr seltenen Fällen das Vorkommen einer Verbrauchskoagulopathie oder eines Myokardinfarktes beschrieben (4).

13.2.3.2. Gerinnungsfaktor-Präparate: Hemmkörperbildung

Ätiologie, Vorkommen:

Hemmkörper (IgG-Antikörper mit Hemmwirkung auf die prokoagulatorische Aktivität) gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor wurden vor allem bei der Hämophilie A beobachtet, seltener bei der Hämophilie B oder dem von Willebrand-Syndrom. Ihr Auftreten wird sowohl durch den genetischen Defekt des Patienten als auch durch zahlreiche anderen Faktoren beeinflusst (7). Die Hemmkörper-Prävalenz wird mit ca. 15 % angegeben, die Inzidenz liegt bei ca. 25 % (1). Hemmkörper treten im Median 9-11 Tage nach Erstbehandlung auf (28).

Symptomatik:

Ausbleiben der therapeutischen Wirkung. Die Patienten sind klinisch und mit Laboruntersuchungen sorgfältig auf die Bildung von inhibitorischen Antikörpern zu überwachen.

Diagnostik:

Messung der Faktor VIII- oder Faktor IX-Inhibitoren (Bethesda-Einheiten pro ml Plasma) in einem spezialisierten Laboratorium.

Therapeutische Maßnahmen

s. Kapitel 7

13.2.3.3. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Ätiologie, Vorkommen:

Aufgrund des Heparin Gehaltes einiger Gerinnungspräparate kann sehr selten eine HIT Typ II auftreten (14).

Symptomatik:

Der Abfall der Thrombozytenzahl unter 50% des Ausgangswertes tritt meist 5-10 Tage nach Erstanwendung, bei Reexposition ggf. binnen Stunden ein.

Diagnostik:

Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch den Nachweis von HIT-Antikörpern bestätigt werden.

Therapeutische Maßnahmen:

Jegliche Anwendung von Heparinen muss umgehend eingestellt werden. In der Akutphase sollten keine Thrombozytenkonzentrate gegeben werden. Alternative parenterale Antikoagulanzen (Danaparoid, Hirudin) können eingesetzt werden (48).

13.2.3.4. C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat: Thrombosen

Nach Anwendung von C1-INH bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler während und nach Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und in Dosierungen von 115 Einheiten pro kg KG/Tag und höher (nicht zugelassene Indikation und Dosierung) wurde über die Bildung von Thrombosen mit zum Teil tödlichem Ausgang berichtet (3). Weitere klinische Studien zur Inzidenz unerwünschter Wirkungen liegen nicht vor.

13.2.3.5. Humane Immunglobuline: Antikörper gegen Immunglobulin A

In seltenen Fällen können Empfänger mit angeborenem IgA-Mangel hochtitrige Antikörper gegen Immunglobulin A bilden, die Ursache einer allergischen Reaktion auf humane Immunglobuline sein können.

13.2.3.6. Humane Immunglobuline: Aseptische Meningitis*Ätiologie, Vorkommen:*

Eine aseptische Meningitis wurde unter der Behandlung mit ivIG gehäuft bei Patienten mit Migräne in der Vorgeschichte beobachtet (45).

Symptomatik:

Kopfschmerzen, Nackensteife, Erbrechen, Fieber.

Therapeutische Maßnahmen:

Analgetika. Spontane Rückbildung innerhalb von 48 Stunden.

13.2.3.7. Humane Immunglobuline: Akutes Nierenversagen

Ätiologie, Vorkommen:

Seit 1985 wurden etwa 120 Fälle von akutem Nierenversagen nach ivIG-Infusionen bekannt (17 Todesfälle) (13). Mehr als 80 % der Fälle sind nach hochdosierter Gabe von Saccharose (engl.: sucrose)-haltigen ivIG-Präparaten aufgetreten. Bei einzelnen Patienten mit hochtitrigen Rheumafaktoren führte die ivIG-Gabe ebenfalls zum Nierenversagen, bei anderen blieben Ursache und kausaler Zusammenhang unklar. Prinzipiell gilt: vorbestehende Nierenfunktionsstörungen und Präsenz von Rheumafaktoren und Kryoglobulinen beachten; Infusionsgeschwindigkeit einhalten. **Cave:** vorbestehende Nierenfunktionsstörung!

Symptomatik:

Reduzierte Urinausscheidung, Kreatinin-Anstieg, Ödeme, Atemnot.

Therapeutische Maßnahmen:

Absetzen der Infusion. Symptomatische Therapie des Nierenversagens.

13.3. AUTOLOGE ERYTHROZYTENKONZENTRATE

13.3.1. Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination

Ätiologie und Vorkommen:

Mikroorganismen aus dem Blutstrom oder von der Haut des Patienten können zur Kontamination autologer Erythrozytenkonzentrate führen. Einzelfälle septischer Reaktionen auf die Gabe autologer Erythrozytenkonzentrate sind beschrieben (20).

Symptomatik:

Im Vordergrund stehen meist Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Hypotonie und Tachykardie, die oft noch unter der Transfusion, selten einige Stunden später auftreten (30).

Diagnostik:

Bei Verdacht auf bakterielle Kontamination sind mikrobiologische Kulturen aus dem Erythrozytenkonzentrat und aus Blut des Empfängers bei geeigneten Temperaturen (einschließlich 4° und 20° C) zu veranlassen (30).

Therapeutische Maßnahmen:

Symptomatische Therapie, ggf. Schockbehandlung, Einleitung einer antibiotischen Therapie.

13.3.2. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion*Ätiologie und Vorkommen:*

Unter der Erwägung, dass freigesetzte Zytokine eine Rolle bei der Auslösung febriler Transfusionsreaktionen spielen, ist das Auftreten dieser Reaktion auch bei Transfusion gelagerter autologer Erythrozytenkonzentrate denkbar (20).

Symptomatik:

Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1° C), Schüttelfrost, moderate Dyspnoe, meist 30 bis 60 Minuten nach Einleitung der Transfusion.

Diagnostik:

Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp durch Verwechslung des Erythrozytenkonzentrats ist auszuschließen.

Therapeutische Maßnahmen:

Antipyretika können die Symptome im Allgemeinen unterdrücken.

13.3.3. Risiken bei Verwechslung des Präparates

Bei Verwechslung des Präparates ist grundsätzlich das Auftreten jeder unerwünschten Wirkung, die bei allogenen Erythrozytenkonzentraten beschrieben wurde, möglich.

Von besonderer klinischer Bedeutung sind dabei das Auftreten hämolytischer Transfusionsreaktionen sowie die Übertragung von Krankheitserregern.

Prophylaxe:

Vor Einleitung einer autologen Transfusion ist neben der Identitätsprüfung von Empfänger und Erythrozytenkonzentrat die Durchführung des AB0-Bestätigungstestes (Bedside-Test) mit frisch entnommenem Empfängerblut und Material aus dem Erythrozytenkonzentrat erforderlich!

13.3.4. Weitere unerwünschte Wirkungen

Hypervolämie

Zu rasche Transfusion größerer Volumina insbesondere bei Neugeborenen und Kindern sowie bei älteren Menschen und bei Patienten mit erhöhtem Plasmavolumen können zur akuten Hypervolämie mit Husten, Dyspnoe, Zyanose, Halsvenenstauung, Kopfschmerzen, Herzinsuffizienz und Lungenödem führen. Therapeutisch werden Diuretika und Sauerstoffgabe empfohlen.

Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 1 ml pro kg Körpergewicht und Stunde vorgebeugt werden (37).

Transfusion hämolytischer Erythrozytenkonzentrate

Hämolysen in nennenswertem Umfang können bei unsachgerechter Lagerung (akzidentelles Gefrieren!), unsachgerechter Erwärmung oder durch unzulässige Beimischung von Medikamenten und hyper- oder hypotonen Lösungen zum Erythrozytenkonzentrat auftreten.

Das Auftreten schwerwiegender Gerinnungsstörungen mit Gefahr der disseminierten intravasalen Gerinnung ist nicht auszuschließen (37). Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, der Gerinnungsstatus ist wiederholt zu prüfen.

13.4. DOKUMENTATION, MELDEWEGE UND RÜCKVERFOLGUNG

Alle unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen sind patientenbezogen vom behandeln-

den Arzt zu dokumentieren. Die Aufzeichnungen sind 15 Jahre aufzubewahren (§ 14 TFG).

Im Falle des Verdachts einer unerwünschten Wirkung ist unverzüglich der pharmazeutische Unternehmer zu unterrichten; im Falle des Verdachts einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung (**Tod, lebensbedrohliche Erkrankung, Krankenhauseinweisung oder verlängerter Aufenthalt im Krankenhaus, bleibende Gesundheitsschäden**) ist zusätzlich das Paul-Ehrlich-Institut zu unterrichten (§ 16 TFG).

Gleichzeitig soll eine Meldung an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft erfolgen (§ 6 der (Muster-)Berufsordnung für die Deutschen Ärztinnen und Ärzte).

Näheres ist in einer Dienstanweisung festzulegen, die insbesondere festlegt, wer den Meldepflichten nachzukommen hat. Die Unterrichtung muss alle notwendigen Angaben wie Bezeichnung des Produktes, Name oder Firma des pharmazeutischen Unternehmers und die Chargenbezeichnung enthalten. Von dem betroffenen Patienten sind Geburtsdatum und Geschlecht anzugeben.

Besteht der begründete Verdacht, dass Empfänger von Blutprodukten mit HIV, mit Hepatitis-Viren oder anderen Erregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können, durch ein Blutprodukt infiziert wurden, ist der Ursache der Infektion unverzüglich nachzugehen (§ 19 TFG). Das in Betracht kommende Blutprodukt ist zu ermitteln, der pharmazeutische Unternehmer und das Paul-Ehrlich-Institut sind zu unterrichten. Die Dokumentation, das Meldewesen und die Rückverfolgung des pharmazeutischen Herstellers bleiben unberührt (s. einschlägige Empfehlungen des Arbeitskreises Blut, Bundesgesundheitsbl. **37**, 513-514 (1994); **39**, 358-359 (1996); **40**, 452-453 (1997); **42**, 888-892 (1999)).

LITERATUR (Kapitel 13)

1. Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M et al.: Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* **342**, 462-464 (1993)
2. Anderson KC, Weinstein HJ: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **323**, 315-321 (1990)
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schwere Thrombenbildung nach Berinert HS. *Dt Ärztebl* **97**, A-1016 (2000)
4. Barthels M: Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding episodes in patients with factor VII and IX inhibitors. *Thromb Res* **95**, S31-S38 (1999)
5. Barthels M: Effect of inhibitors on the use of clotting factor concentrates. *Dtsch Med Wochenschr* **125**, 17-20 (2000)
6. Blajchman MA, Ali AM, Richardson HL: Bacterial contamination of cellular blood components. *Vox Sang* **67** (Suppl 3), 25-33 (1994)
7. Brackmann HH, Schwaab R, Effenberger W, Hess L et al: Antibodies to factor VIII in hemophilia A patients. *Vox Sang* **78** (Suppl 2), 187-190 (2000)
8. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE et al.: Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* **331**, 567-573 (1994)
9. Cable RG: Evaluation of syphilis testing of blood donors. *Transfus Med Rev* **10**, 296-302 (1996)
10. Debeir J, Noel L, Aullen J, Frette C et al.: The French haemovigilance system. *Vox Sang* **77**, 77-81 (1999)
11. Dodd RY: Transmission of parasites and bacteria by blood components. *Vox Sang* **78** (Suppl 2), 239-242 (2000)
12. Dzieczkowski JS, Barrett BB, Nester D, Campbell M et al.: Characterization

- of reactions after exclusive transfusion of white cell-reduced cellular blood components. *Transfusion* **35**, 20-25 (1995)
13. Gaines A, Varricchio F, Kapit R: Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy - United States, 1985-1998. *MMWR* **48**, 518-521 (1999)
 14. Greinacher A, Michels I, Mueller-Eckhardt C: Heparin-associated thrombocytopenia: the antibody is not heparin specific. *Thromb Haemost* **67**, 545-549 (1992)
 15. Heddle NM: Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* **6**, 420-426 (1999)
 16. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, Roberts R et al: A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* **33**, 794-797 (1993)
 17. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, Muller-Berghaus G: Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* **95**, S3-S6 (1999)
 18. Hino M, Ishiko O, Honda KI, Yamane T et al.: Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol* **108**, 194-195 (2000)
 19. Juji T, Nishimura M, Tadokoro K: Treatment of post transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* **78** (Suppl 2), 277-279 (2000)
 20. Karger R, Kretschmer V: The importance of quality of whole blood and erythrocyte concentrates for autologous transfusion. A literature survey and meta-analysis of in vivo erythrocyte recovery. *Anaesthesist* **45**, 694-707 (1996)
 21. Kohler M, Hellstern P, Lechler E, Uberfuhr P, Muller-Berghaus G: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* **80**, 399-402 (1998)
 22. Kopko PM, Holland PV: Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* **105**, 322-329 (1999)

23. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR et al.: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* **41**, 1493-1499 (2001)
24. Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M, Karger R: Notfall- und Massivtransfusion. *Infusionsther Transfusionsmed* **24**, 106-113 (1997)
25. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* **13**, 301-310 (1994)
26. Linden JV, Tourault MA, Scribner CL: Decrease in frequency of transfusion fatalities. *Transfusion* **37**, 243-244 (1997)
27. Love EM, Jones H, Williamson LM, Cohen H et al and the SHOT Steering Group: Serious Hazards of Transfusion. Annual Report 1999-2000. Manchester: SHOT office, 2001.
28. Lusher JM: Inhibitor development in prospective clinical trials with recombinant factor VIII preparations in previously untreated patients. *Vox Sang* **77** (Suppl 1), 9 (1999)
29. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH: Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next? *Vox Sang* **42**, 318-321 (1982)
30. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*. 9th Edition Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.
31. Moroff G, Luban NL: The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev* **11**, 15-26 (1997)
32. Mueller-Eckhardt C, Kroll H, Kiefel V. Posttransfusion purpura. In: Kaplan-Gouet C, editor. *Platelet immunology: fundamental and clinical aspects*. John Libbey Eurotext, 1991:249-255.
33. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F et al: Guidelines for the

clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* **113**, 24-31 (2001)

34. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J et al.: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **95**, 3302-3309 (2000)
35. Ramsey G, Larson P: Loss of red cell alloantibodies over time. *Transfusion* **28**, 162-165 (1988)
36. Ring J, Stephan W, Brendel W: Anaphylactoid reactions to infusions of plasma protein and human serum albumin. Role of aggregated proteins and of stabilizers added during production. *Clin Allergy* **9**, 89-97 (1979)
37. Roelcke D: Nichtinfektöse unerwünschte Wirkungen. In: Mueller-Eckhardt C, Hrsg. *Transfusionsmedizin*. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 525-548 (1997).
38. Rouger P, Le Penne PY, Noizat-Pirenne F: Immunologic risk analysis of blood transfusion: 1991-1998. *Transfus Clin Biol* **7**, 9-14 (2000)
39. Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Penne PY: Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang* **78** (Suppl 2), 287-289 (2000)
40. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R: IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* **9**, 1-8 (1995)
41. Sazama K, DeChristopher J, Dodd R, Harrison CR et al: Practice parameter for the recognition, management, and prevention of adverse consequences of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med* **124**, 61-70 (2000)
42. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ: The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* **334**, 1685-1690 (1996)
43. Seifried E, Roth WK: Optimal blood donation screening. Annotation. *Br J Haematol* **109**, 694-698 (2000)

44. Seitz R, Dodt J: Virus safety of prothrombin complex concentrates and factor IX concentrates. *Thromb Res* **95**, S19 - S23 (1999)
45. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* **121**, 259-262 (1994)
46. Taswell HF, Galbreath JL, Harmsen WS: Errors in transfusion medicine. Detection, analysis, frequency, and prevention. *Arch Pathol Lab Med* **118**, 405-410 (1994)
47. Vamvakas EC, Pineda AA, Reisner R, Santrach PJ, Moore SB: The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions: incidence and predictors of hemolysis. *Transfusion* **35**, 26-32 (1995)
48. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. New York: Marcel Dekker, 2000.

G. Bein, U. Sachs

Mitglieder des Arbeitskreises

Frau Prof. Dr. med. M. Barthels,
Hannover

Prof. Dr. med. G. Bein
Leiter des Instituts für Klinische
Immunologie u. Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Gießen

Prof. Dr. med. J. Biscopig
Direktor der Klinik f. Anästhesie
und Operative Intensivmedizin,
St. Vincentius-Krankenhäuser,
Karlsruhe

Priv.-Doz. Dr. med. J. Bux
Institut für Klinische Immunologie
und Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Gießen

Prof. Dr. med. H. Deicher,
Hannover (federführend)

Prof. Dr. med. H. Einsele
Med. Klinik, Abt. II,
Universitätsklinikum Tübingen

Frauenklinik der TU München

Prof. Dr. med. U. Heim
Direktor des Instituts für
Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Magdeburg

Prof. Dr. Dr. med. H. Kieseletter
Direktor des Instituts für Transfusions-
medizin der Charité, Berlin

Dr. med. D. Klarmann
Univ.-Kinderklinik III, Abt. Hämatologie/
Onkologie, Frankfurt

Prof. Dr. med. H. Klüter
Direktor des DRK-Blutspendedienstes
Baden-Württemberg, Mannheim

Prof. Dr. med. W. Kreuz
Univ.-Kinderklinik III, Abt. Hämatologie/

Onkologie, Frankfurt
Frau Dr. med. I. Martinez-Saguer
Univ.-Kinderklinik III, Abt. Hämatologie/
Onkologie, Frankfurt

Prof. Dr. med. H.-H. Peter
Ärztl. Direktor der Abteilung
Rheumatologie und Klinische
Immunologie der Universität Freiburg

Dr. med. A. Pruß
Institut für Transfusionsmedizin der
Charité, Berlin

Dr. med. U. Sachs
Institut für Klinische Immunologie
und Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Gießen

Prof. Dr. med. A. Salama
Leiter der Blutbank, Charité,
Virchow-Klinikum, Berlin

Prof. Dr. med. J. E. Schmitz
Chefarzt der Klinik für
Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken,
Wiesbaden

Prof. Dr. med. W. Schramm
Abteilung Hämostaseologie
Medizinische Klinik Innenstadt,
München

Prof. Dr. med. K.-Fr. Sewing
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Beirats der Bundesärztekammer,
Hannover

Prof. Dr. med. H. Trobisch
Facharzt für Laboratoriums- und
Transfusionsmedizin, Duisburg

Dr. med. Th. Wüst
Chefarzt des Instituts für
Transfusions- und Laboratoriums-
medizin, Städt. Klinikum Pforzheim

Zur inhaltlichen Erörterung dieser Leitlinien waren gemäß §§ 12 und 18 des Gesetzes zur Regelung des Transfusionswesens vom 01. Juli 1998 folgende Verbände und Institutionen zu einer Anhörung eingeladen:

Berufsverband Deutscher Anästhesisten
Berufsverband der Deutschen Chirurgen
Berufsverband der Frauenärzte
Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte
Berufsverband Deutscher Internisten
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte
Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner
Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin
Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
Deutsche Gesellschaft für Urologie
Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin
Gesellschaft für Virologie
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
Ständige Konferenz der ärztlichen Leiter transfusionsmedizinischer Institutionen an den
Universitäten und Forschungseinrichtungen der Bundesrepublik Deutschland
Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste
Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden
Arbeitsgemeinschaft Plasmaderivate herstellender Unternehmen
Arbeitsgemeinschaft für die Errichtung, Koordinierung und Arbeitsweise von Plas-
mapheresezentren (Plasmapheresekommission)
Bundesministerium für Gesundheit
Bundesministerium der Verteidigung, InSan-Bereich
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
Deutsche Krankenhausgesellschaft
DRK-Blutspendedienste
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Paul-Ehrlich-Institut
Robert Koch-Institut
Verband Forschender Arzneimittelhersteller

SACHVERZEICHNIS

ANTITHROMBIN	151
Anwendung, Dosierung	156
Indikationen	
angeborener Mangel an Antithrombin	156
Schwangerschaft bei angeborenem Antithrombin-Mangel	157
erworbener Mangel an Antithrombin	157
Dokumentation	159
Herstellung	153
Kontraindikationen	159
unerwünschte Wirkungen	159
 AUTOLOGE HÄMOTHERAPIE	 207
Anwendung, Dosierung	214
autologer Fibrinkleber	216
Erythrozytenpräparationen	209
Herstellung	209
Eigenblutentnahmen, Kontraindikationen	210
maschinelle Autotransfusion (MAT)	213
präoperative Eigenblutentnahme	210
präoperative normovolämische Hämodilution	212
Gefrorenes Frischplasma (AGFP)	215
Kontraindikationen	210
Thrombozytenkonzentrate	215
unerwünschte Wirkungen	
autologe Erythrozytenkonzentrate	214
bakterielle Kontamination	239
febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	240
Hypervolämie	241
Verwechslung des Präparates	240
 C1-ESTERASE-INHIBITOR-KONZENTRAT	 165
Anwendung, Dosierung	169
Anwendung	
erworbenes Angioödem Typ I und II	171
hereditäres Angioödem Typ I und II	169
hereditäres Angioödem Typ III	170
Dosierung	
erworbenes Angioödem Typ I und II	173
hereditäres Angioödem Typ III	173
hereditäres Angioödem Typ I und II	172
akuter Schub	172
Dauerprophylaxe	173
kontinuierliche prophylaktische Gabe	172
nicht gesicherte Indikationen	173
Dokumentation	174
Herstellung	167
Kontraindikationen	174
unerwünschte Wirkungen	174
 ERYTHROZYTEKONZENTRATE	 5
Anwendung	18
Erwärmung	18
Transfusionsgeschwindigkeit	18
Auswahl, Dosierung	16

blutgruppenkompatible Transfusion.....	16
Mädchen, gebärfähige Frauen	16
Dokumentation.....	19
Herstellung.....	7
bestrahltes Erythrozytenkonzentrat	10
.....	9
gewaschenes Erythrozytenkonzentrat.....	9
kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat	9
leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung	8
Indikationen	12
akuter Blutverlust	13
kritischer Hämatokrit	13
bestrahltes Erythrozytenkonzentrat	14
chronische Anämien	13
hämolytische Anämien.....	14
gewaschenes Erythrozytenkonzentrat.....	15
kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat	16
Kontraindikationen.....	19
Knochenmarkstransplantat	19
unerwünschte Wirkungen.....	19
allergische Transfusionsreaktion	228
bakterielle Kontamination	231
febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion.....	227
Graft versus Host-Krankheit.....	229
hämolytische Transfusionsreaktion	225
Hyperkaliämie	233
Hypervolämie	234
Parasitosen.....	232
posttransfusionelle Purpura	229
Transfusionshämosiderose.....	233
Virusinfektionen	231

FAKTOR VIII-/VON WILLEBRAND FAKTOR-KONZENTRATE, FAKTOR IX-KONZENTRATE, AKTIVIERTE PROTHOMBINKOMPLEX-KONZENTRATE .. 113

Anwendung, Dosierung.....	122
Behandlung im Kindesalter	125
Behandlung bei Bedarf	126
blutungsvorbeugende Dauerbehandlung	125
Patienten mit Hemmkörpern.....	130
Hemmkörperelimination	131
Substitution im Erwachsenenalter	128
Behandlung bei Bedarf	128
Dauerbehandlung	129
Ziele der Hämophilie-Therapie.....	122
Dokumentation.....	132
Hämophilie A, Schweregrade	118
Herstellung	115
aktivierte Prothombinkomplex-Konzentrate.....	116
humane Faktor IX-Konzentrate	115
humane Faktor VIII / von Willebrand Faktor-Konzentrate	115
rekombinante Faktoren-Konzentrate	116
unerwünschte Wirkungen.....	132
von Willebrand-Syndrom, Typen.....	120

FIBRINOGEN/FAKTOR XIII-KONZENTRATE/ FIBRINKLEBER 139

Anwendung, Dosierung.....	144
angeborener Fibrinogen- oder Faktor XIII-Mangel.....	144

Dosierung	
Faktor XIII	147
Fibrinogen	147
erworbener Fibrinogen- und/oder Faktor XIII-Mangel	145
Indikationen	
prophylaktisch	146
therapeutisch	146
Dokumentation	148
Herstellung	141
Kontraindikationen	
Faktor XIII	148
Fibrinkleber	148
Fibrinogen	148
unerwünschte Wirkungen	148
GEFRORENES FRISCHPLASMA	57
Anwendung, Dosierung	63
Dosierung	
Austauschtransfusion bei Erwachsenen	68
Austauschtransfusion bei Neugeborenen	68
Faustregel zur Dosierung	67
Notfallbehandlung	67
Substitution bei Faktor V- und Faktor XI-Mangel	67
thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	67
Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie	67
Indikationen	64
Austauschtransfusion	66
Notfallbehandlung	65
Substitution bei Faktor V- oder Faktor XI-Mangel	66
thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	66
Verbrauchskoagulopathie	65
Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie	65
Verträglichkeitsschema	64
Dokumentation	70
Herstellung	59
Kontraindikationen	69
Notfallmaßnahmen	69
unerwünschte Wirkungen	70
Citratreaktionen	234
Hämolyse bei AB0-Fehltransfusion	234
Hemmkörperbildung	234
wirksame Bestandteile	60
GRANULOZYTENKONZENTRATE	45
Dokumentation	52
Dosierung (vorläufige Angaben)	51
Herstellung	47
Indikationen (vorläufige Angaben)	49
randomisierte Studie	50
nicht gesicherte, spezielle Indikationen	51
Refraktärzustand	52
unerwünschte Wirkungen	52
HUMANALBUMIN	75
Anwendung, Dosierung	81
akuter Volumenmangel	82
Hypoalbuminämie	85

Hypovolämie	83
Volumenersatzlösungen, Dosisobergrenzen	84
Dokumentation	87
Herstellung	77
kolloidosmotischer Effekt	85
Kontraindikationen	86
parenterale Ernährung	87
Transportfunktion	87
unerwünschte Wirkungen	87
Infektionsrisiken	236
pseudo-allergische Reaktionen und Allergien	235
Volumenwirkung	83
HUMANE IMMUNGLOBULINE	179
Anwendung, Dosierung	185
Guillain-Barré-Syndrom, Dosierung	188
HIV-Infektion des Säuglings und Kleinkindes, Dosierung	187
idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Dosierung	188
Kawasaki-Syndrom, Dosierung	188
Konditionierung bei der allogenen Knochenmarktransplantation, Dosierung	189
normale Immunglobuline zur intramuskulären Injektion (imIg)	185
normale Immunglobuline zur intravenösen Injektion (ivIg)	186
primäre Immundefektkrankheiten, Dosierung	186
sekundäre Immundefektkrankheiten, Dosierung	187
Dokumentation	197
Herstellung	181
ImIg	181
IvIg	181
Kontraindikationen	196
Immunglobuline und attenuierte Lebendvakzinen	196
unterdosierte Gaben von Immunglobulinen	196
nicht gesicherte Anwendungen	190
Prophylaxe und Therapie der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion	191
septische Infektionen bei Neugeborenen und Kindern	190
Substitution von Immunglobulinen bei Frühgeborenen	190
nicht zugelassene Indikationen	189
Hemmkörperhämophilie	190
Multiple Sklerose	189
posttransfusionelle Purpura (PTP)	190
Sepsis	189
toxische epidermale Nekrolyse	190
spezifische Immunglobulinpräparate	191
Indikationen, Dosierung	192
unerwünschte Wirkungen	197
akutes Nierenversagen	239
PPSB (PROTHROMBIN (FAKTOR II), PROCONVERTIN (FAKTOR VII), STUART-FAKTOR (FAKTOR X) UND ANTIHÄMOPHILER FAKTOR B (FAKTOR IX)), FAKTOR VII-KONZENTRAT	93
Anwendung, Dosierung	99
angeborener Mangel von Faktor II, Faktor VII, Faktor X	100
Dosierung	100
Faustregel I für die Initialdosis	100
Faustregel II für die Initialdosis	102
leichte Blutungen	100
schwere Blutungen	101
erworbener Mangel von Prothrombinkomplex-Faktoren	101

Kontraindikationen	104
Unterbrechung der Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ	103
Dokumentation	105
Herstellung	95
unerwünschte Wirkungen	105
wirksame Bestandteile	96
PROTEIN C	112a
Anwendung	112d
kongenitaler Protein C-Mangel	112b
Dosierung	112e
Dokumentation	112f
Herstellung	112a
Kontraindikationen	112f
unerwünschte Wirkungen	112f
THROMBOZYTENKONZENTRATE	25
Dokumentation	40
Dosierung, Auswahl	35
Beurteilung der Wirksamkeit	36
Grundregeln	36
Herstellung	27
Apherese-Thrombozytenkonzentrat	28
Einzelspender-TK	28
Pool-TK	28
Indikationen	30
Alloimmunthrombozytopenie	34
angeborene Thrombozytopathien	33
Autoimmunthrombozytopenien	33
Bestrahlung	34
disseminierte intravasale Gerinnung	34
Plättchenfunktionsstörungen	32
Thrombozytopenie	31
chirurgischer Eingriff mit großen Wundflächen	31
Eingriffe am Auge	31
hämostaseologisch stabile Patienten	31
Massivtransfusionen	31
neurochirurgische Operationen	31
Kontraindikationen	39
Refraktärzustand	37
Empfänger eines Knochenmark-, Blutstammzell-Transplantates	39
UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	221
Dokumentation, Meldewege, Rückverfolgung	241
Häufigkeiten	224