



Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Gesamtnovelle 2020

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

Inhaltsverzeichnis

0	Allgemeine Erläuterungen	4
1	Erythrozytenkonzentrate	13
2	Thrombozytenkonzentrate.....	40
3	Granulozytenkonzentrate	65
4	Therapeutisches Plasma	75
5	Humanalbumin (HA)	95
6	Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung.....	118
7	Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate.....	147
8	Humane Immunglobuline und Sera	191
9	Autologe Hämotherapie	233
10	Unerwünschte Wirkungen	244
11	Anhang.....	284

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

0	Allgemeine Erläuterungen	4
0.1	Einordnung dieser Querschnitts-Leitlinien	4
0.2	Klassifizierung der Empfehlungen	4
0.3	Zusammensetzung und Arbeitsweise des Arbeitskreises	8
0.4	Rechtliche Rahmenbedingungen	9
0.4.1	Anwendung des Arzneimittelgesetzes	9
0.4.2	Fachinformation	9
0.4.3	Aktualität der Querschnitts-Leitlinien	10
0.4.4	Off-Label-Use	10
0.5	Literatur	11

0 Allgemeine Erläuterungen

0.1 Einordnung dieser Querschnitts-Leitlinien

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

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

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

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

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

0.2 Klassifizierung der Empfehlungen

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

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

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

Kennzeichnung des Grades der Empfehlung

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

Kennzeichnung des Evidenzlevels

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

Tab. 0.2: Klassifizierung der Empfehlungen

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

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Key-words“
					ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	
2	Unklar	C+	Keine randomisierten, kontrollierten Studien, Datenlage jedoch durch Extrapolation anderer Studien ableitbar	2 C+	Schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	„kann“
2	Unklar	B	Randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	2 B	Schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	„kann“
2	Unklar	C	Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen	2 C	Sehr schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein.	„könnte“

Folgewirkungen der Empfehlungen

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

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

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

0.3 Zusammensetzung und Arbeitsweise des Arbeitskreises

Zusammensetzung des Arbeitskreises

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

Umgang mit möglichen Interessenskonflikten

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

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

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

Konsensusverfahren und Verabschiedung

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

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

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

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

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

0.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

0.4.1 Anwendung des Arzneimittelgesetzes

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

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

0.4.2 Fachinformation

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

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

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

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

0.4.3 Aktualität der Querschnitts-Leitlinien

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

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

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

0.4.4 Off-Label-Use

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

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

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

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

Außerdem sind zwingend haftungsrechtliche Aspekte zu berücksichtigen. Der Arzt hat stets eine auf den Einzelfall bezogenen Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. In jedem Fall gelten erhöhte Aufklärungsanforderungen; bei der geplanten *Off-Label*-Anwendung eines

Arzneimittels ist nicht nur über die fehlende Zulassung, sondern auch darüber aufzuklären, dass unbekannte Risiken und Nebenwirkungen nicht auszuschließen sind [8, 9].

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

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

0.5 Literatur

1. Guyatt G, Schönemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S: Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 179S-187S.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss: Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbieten (Off-Label-Use). www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/ (last accessed on 26 June 2019).
3. Ludwig W-D: Off-Label-Use von Arzneimitteln. *Berliner Ärzte* 2008(Heft 7): 14 - 20.
4. Bundessozialgericht: Urteil vom 19.03.2002: B 1 KR 37/00 R ("Sandoglobulin-Urteil").
5. Bundessozialgericht: Urteil vom 30.06.2009: B 1 KR 5/09 R ("ADHS").
6. Bundessozialgericht: Urteil vom 03.07.2012: B 1 KR 25/11 R ("Avastin").
7. Oberlandesgericht Köln: Urteil vom 30.05.1990: 27 U 169/89 ("Aciclovir").
8. Bundesgerichtshof (BGH): Urteil vom 27.03.2007: VI ZR/55/05.
9. Walter U: Die Haftung des verordnenden Arztes. *NZS* 2011: 361-5.