

Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Herausgegeben von der Bundesärztekammer
auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats
Gesamtnovelle 2020



Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf
Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats

Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

Herausgegeben von der Bundesärztekammer
auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats
Gesamtnovelle 2020

5. Auflage

Mit 22 Tabellen

Herausgeber:
Bundesärztekammer
auf Empfehlung ihres
Wissenschaftlichen Beirats

1. Auflage 1995
2. überarbeitete Auflage 2001
3. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003
4. überarbeitete Auflage 2009/
aktualisiert und überarbeitet
2015
5. Auflage 2020
(Gesamtnovelle)

ISBN 978-3-7691-3730-9

aerzteverlag.de

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Wichtiger Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Empfehlungen wurden von Verfassern und Verlag mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Verfasser und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung für Schäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entstehen.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Verlages.

Copyright © 2021 by Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln

Umschlagkonzeption: Deutscher Ärzteverlag
Coverfoto: Christian Schwier – AdobeStock
Produktmanagement: Gabriele Graf
Herstellung: Christian Ruhmann
Satz: Plaumann, 47807 Krefeld

Vorwort

Der sachgerechte Umgang mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten stellt unverändert eine besondere Aufgabe ärztlichen Handelns dar. Angesichts differenzierter Behandlungsmethoden gilt es, durch eine kritische Indikationsstellung und Anwendung die zur Verfügung stehenden Präparate im jeweiligen Einzelfall therapeutisch bestmöglich anzuwenden. Zudem verpflichten die begrenzten Ressourcen dieser aus freiwilligen Blutspenden gewonnenen Blutprodukte zu einem besonders sorgfältigen Umgang.

Gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz (TFG) stellt die Bundesärztekammer den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik der Herstellung von Blut und Blutbestandteilen sowie der Anwendung von Blutkomponenten in Richtlinien fest. Während die Richtlinie Hämotherapie allgemeine Regelungen für die Her- und Bereitstellung von Blutprodukten enthält, geben die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien spezifische Empfehlungen zur Auswahl von Blutkomponenten und Plasmaderivaten, zu deren Indikationsstellung und den Anwendungen von Blutprodukten. Dabei stehen in diesen Querschnitts-Leitlinien im Vergleich zu krankheitsbezogenen Leitlinien Bewertungen einer Vielzahl hämotherapeutischer Behandlungen im Mittelpunkt.

Für die Herausgeber gilt bei der Erstellung dieser Querschnitts-Leitlinien die Verpflichtung, aus tradiertem klinischem Wissen abgeleitete Behandlungsgrundsätze und Dosierungsangaben nach dem Stand der Wissenschaft kritisch zu prüfen und anzupassen. Wie auch für die Richtlinien hat der Vorstand der Bundesärztekammer einen Ständigen Arbeitskreis im Wissenschaftlichen Beirat aus unterschiedlichen, vorwiegend ärztlichen Fachdisziplinen eingerichtet, der entsprechende Empfehlungen vorbereitet.

Die in den letzten Jahren eigens aufgrund des besonderen Charakters für diese Querschnitts-Leitlinien entwickelte und etablierte Methodik der Leitlinienerstellung wurde fortgeschrieben und im Leitlinienreport dokumentiert. Auch bei dieser Novellierung wurde das Ziel verfolgt, konkrete, aktuelle Handlungsempfehlungen unter Einbeziehung veränderter Therapieoptionen zu formulieren und den jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Evidenz hervorzuheben. Es wird erwartet, dass die vorliegenden novellierten Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie, wie auch die Vorgängerversionen, nicht zuletzt durch ihre englischsprachige Übersetzung internationale Aufmerksamkeit und Verbreitung erfahren.

Die Herausgeber danken dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) und dem Institut für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF-IMWi) für die methodische Beratung sowie den Fachgesellschaften, Verbänden und öffentlichen Institutionen für ihre konstruktiven Stellungnahmen im Rahmen des Anhörungsverfahrens. Diese vielfältigen Beiträge hatten einen wesentlichen Anteil an der Weiterentwicklung dieser Therapieempfehlungen.

Besonderer Dank gebührt den ehrenamtlich tätigen Expertinnen und Experten des Ständigen Arbeitskreises „Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie“ des Wissenschaftlichen Beirats, die durch ihre fachliche Expertise und ihren hohen persönlichen Einsatz dieses Werk erst möglich gemacht haben.

Die Blutspende ist ein unschätzbare Dienst, mit dem freiwillige Spenderinnen und Spender täglich dazu beitragen, schwerstkranken Patienten zu helfen und Leben zu ermöglichen. Der Dank der gesamten Ärzteschaft für diesen Dienst sei auch an dieser Stelle besonders hervorgehoben.

In Anerkennung dieses uneigennütigen Einsatzes sind alle Ärztinnen und Ärzte zu einem verantwortungsvollen Umgang mit Blutprodukten besonders verpflichtet. Dazu sollen die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ beitragen.

Dr. med. (I) K. Reinhardt

Präsident der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages

Prof. Dr. med. Dr. h.c. P. C. Scriba

Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

Prof. Dr. med. H. Klüter

Federführender des Ständigen Arbeitskreises „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“

Inhaltsverzeichnis

0	Allgemeine Erläuterungen	1
1	Erythrozytenkonzentrate	11
2	Thrombozytenkonzentrate	43
3	Granulozytenkonzentrate	73
4	Therapeutisches Plasma	87
5	Humanalbumin (HA)	109
6	Arzneimittel zur Therapie der angeborenen und erworbenen Hämophilie und der von-Willebrand-Erkrankung	137
7	Prokoagulatorische und inhibitorische Faktorenkonzentrate	169
8	Humane Immunglobuline und Sera	223
9	Autologe Hämotherapie	271
10	Unerwünschte Wirkungen	283
11	Anhang	329

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

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 Anhörungsver-

fahren 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 entwickelten System [1].

Die Empfehlungen werden wie folgt gekennzeichnet (s. 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

Beruhten 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 zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Key-words“
1	Eindeutig	A	Randomisierte, kontrollierte Studien ohne wesentliche methodische Einschränkungen mit eindeutigem Ergebnis.	1 A	Starke Empfehlung , die für die meisten Patienten gilt.	„soll“
1	Eindeutig	C+	Keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage.	1 C+		
1	Eindeutig	B	Randomisierte, kontrollierte Studien mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studien ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergebnis beeinflusst haben.	1 B		
1	Eindeutig	C	Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, jedoch mit überzeugendem Ergebnis.	1 C	Mittelstarke Empfehlung , erscheint plausibel, kann sich aber ändern, wenn bessere Daten vorliegen.	„sollte“
2	Unklar	A	Randomisierte, kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen, aber mit unterschiedlichen Ergebnissen.	2 A	Mittelstarke Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	

Tab. 0.2: Fortsetzung

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenzlevel	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	„Key-words“
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 Studien 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 (s. 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 Interessenkonflikten

Für die vom Vorstand des Wissenschaftlichen Beirats ad personam in den Ständigen Arbeitskreis berufenen Sachverständigen gelten bzgl. des transparenten Umgangs mit möglichen Interessenkonflikten 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/medizinethik/wissenschaftlicher-beirat/arbeitskreise-und-arbeitsgruppen/blutkomponenten/>).

In einem zweiten Schritt wurden die Sachverständigen gebeten, mögliche Interessenkonflikte im Kontext der Novellierung der Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie vertraulich gegenüber dem Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats darzulegen (s. Leitlinienreport). Gemäß § 5a des Statuts 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 ggf. im Konsens modifiziert.

Das Ergebnis wurde danach im Rahmen einer schriftlichen Anhörung den im Anhang aufgeführten Fachgesellschaften, Verbänden 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.bundes.aerztekammer.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.bundes-aerztekammer.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 bezogene 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, Schünemann 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/anzneimitel/anzneimittel-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.

1 Erythrozytenkonzentrate

1.1	Herstellung	13
1.1.1	Präparate – 13	
1.1.1.1	Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung – 13	
1.1.1.2	Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat – 13	
1.1.1.3	Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat – 13	
1.1.1.4	Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat – 14	
1.1.2	Qualitätskriterien – 14	
1.2	Wirksame Bestandteile	14
1.3	Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen	14
1.4	Lagerung, Verwendbarkeit	15
1.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	16
1.5.1	Indikationen – 16	
1.5.1.1	Allgemeine Grundsätze – 16	
1.5.1.2	Akute Anämie – 18	
1.5.1.3	Chronische Anämien – 24	
1.5.1.4	Besonderheiten der Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter – 27	
1.5.1.5	Besonderheiten der Dosierung von Erythrozytenkonzentraten im Kindesalter – 29	
1.5.2	Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate – 29	
1.5.2.1	Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat – 29	
1.5.2.2	Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat – 29	
1.5.2.3	Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat – 29	
1.5.3	Auswahl von Erythrozytenkonzentraten – 30	
1.5.4	Art der Anwendung – 31	
1.5.5	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen – 32	
1.6	Unerwünschte Wirkungen	32
1.7	Dokumentation	32
1.8	Literatur	32

1 Erythrozytenkonzentrate

1.1 Herstellung

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

1.1.1 Präparate

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

1.1.1.1 Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung

In Deutschland sind allogene EK nur leukozytendepletiert zugelassen. Durch die Leukozytendepletion werden die Qualität des Präparates verbessert, das Risiko einer Immunisierung gegen Leukozytenantigene (HLA-Antigene) stark reduziert und die Übertragung zellständiger Viren (z. B. CMV) weitgehend verhindert [1]. Durch Substitution mit einer Additivlösung wird der Plasmagehalt stark reduziert.

1.1.1.2 Kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat

Vor Anwendung werden kryokonservierte EK (Lagerung unter -80°C) aufgetaut, in einem funktionell geschlossenen System mit einer geeigneten Lösung gewaschen und resuspendiert. Die Haltbarkeit entspricht den Angaben des Herstellers, in der Regel 12 h bis 24 h [2]. Wegen des hohen Aufwandes werden nur kryokonservierte EK seltener Blutgruppen in wenigen nationalen und internationalen Blutbanken in begrenzter Menge vorrätig gehalten.

1.1.1.3 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

Zur Entfernung vor allem der restlichen Plasmaproteine und Thrombozyten aus dem leukozytendepletierten EK in additiver Lösung werden die Erythrozyten mit isotoni-scher Lösung im funktionell geschlossenen System mehrmals gewaschen und anschließend in isotoni-scher Kochsalzlösung oder Additivlösung resuspendiert. Gewaschene EK sind sehr selten indiziert. Die Haltbarkeit entspricht den Angaben des Herstellers [1, 2].

1.1.1.4 Bestrahltes leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat

Die Bestrahlung erfolgt mit einer mittleren Dosis von 30 Gy und darf an keiner Stelle des Präparats die Dosis von 25 Gy unterschreiten [2].

1.1.2 Qualitätskriterien

Jedes Erythrozytenkonzentrat muss unmittelbar vor der Transfusion vom transfundierenden Arzt einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden. Hierbei ist vor allem auf die Unversehrtheit des Blutbeutels, Koagelbildung, Verfärbungen als möglicher Ausdruck einer Verkeimung und auf Hämolyse zu achten. Außerdem sind die einwandfreie Beschriftung, die korrekte Zuordnung zum Patienten, die Gültigkeit der Verträglichkeitsprobe und das Verfallsdatum des Präparats zu kontrollieren. Auffällige EK dürfen nicht verwendet werden [2].

Die Lagerungs- und Verwendungsvorschriften müssen strikt eingehalten werden.

1.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile von EK sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten. Der je nach Herstellungsverfahren unterschiedliche Gehalt an Plasma, Leukozyten, Thrombozyten, Antikoagulanzen und additiver Lösung hat selbst keinen therapeutischen Effekt und ist für die klinische Wirksamkeit der EK ohne Bedeutung.

1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

Erythrozyten als hochspezialisierte kern- und mitochondrienlose Zellen mit eingeschränktem Stoffwechsel sind die Träger des Hämoglobins, das für Austausch und Transport der Atemgase in Lunge, Blut und Gewebe verantwortlich ist. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz und ohne aktive Blutung ist unmittelbar nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates mit einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration um ca. 1,0 g/dl (0,62 mmol/l) bzw. des Hämatokrit (Hk) um ca. 3 bis 4% zu rechnen [3]. Die Überlebenszeit von Erythrozyten im Blut beträgt 110 bis 120 Tage, sodass die Eliminationsrate unter 1% pro Tag liegt. Da EK Erythrozyten aller Altersstufen enthalten, liegt die mittlere Überlebenszeit der Erythrozyten von transfundierten, kompatiblen, frischen EK bei ca. 58 Tagen. Rechnerisch muss ein gesunder Erwachsener ca. 12 ml Erythrozyten pro Tag produzieren, um die Hb-Konzentration konstant bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu halten. Beim kompletten Ausfall der Erythrozytenproduktion, z. B. bei aplastischer Anämie, wird ca. 1 EK (200 bis 250 ml)

pro Woche benötigt, um eine konstante Hb-Konzentration bei 10 g/dl (6,2 mmol/l) zu gewährleisten. Der Erythrozytenverbrauch ist bei vermehrtem Abbau, insbesondere bei fieberhaften Erkrankungen, beim Vorliegen von Autoimmunantikörpern und bei Splenomegalie gesteigert.

Während der Lagerung von Erythrozyten außerhalb des Organismus kommt es zu komplexen Veränderungen. Zu diesen Veränderungen gehören unter anderem ein morphologischer Formwandel, z. B. Auftreten von Kugelzellen und Stechapfelformen, funktionelle Beeinträchtigungen, z. B. Abnahme des 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)-Gehalts mit Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, Verlust der Verformbarkeit der Erythrozyten, Zunahme der Laktatkonzentration, Freisetzung von Inhaltsstoffen, z. B. Kalium, Laktatdehydrogenase sowie Hämoglobin und Abnahme des S-Nitrosohämoglobins der Erythrozyten [4–7]. Die lagerungsbedingten Veränderungen der Erythrozyten sind zum Teil in vivo innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Transfusion reversibel [7]. Die 2,3-DPG-Depletion ist hinsichtlich der O₂-Abgabe gelagerter Erythrozyten und der Gewebeoxygenierung wahrscheinlich von geringer Bedeutung [8].

1.4 Lagerung, Verwendbarkeit*

EK müssen bei $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ in speziell geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Temperatur muss auch während des Transports zwischen $+2^\circ\text{C}$ und $+10^\circ\text{C}$ liegen (Kühlkette!) [2, 8]. Innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung können EK bei sofortiger Anwendung auch bei Raumtemperatur transportiert werden.

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

Mehrere prospektiv randomisierte Studien zeigten übereinstimmend keine Auswirkung der Lagerungsdauer auf die Letalität oder unerwünschte Ereignisse und andere sekundäre Endpunkte [9–17]. In diesen Studien waren verschiedene Patientengruppen eingeschlossen worden (Intensivpatienten, kardiochirurgische Patienten, hämato-onkologische Patienten, Neugeborene, Kinder, Jugendliche). Der Effekt der Lagerungsdauer auf die verschiedenen Endpunkte, u. a. Letalität und Organdysfunktionen, wurde überwiegend bei erwachsenen Patienten untersucht. Das Evidenzlevel für Kinder ist geringer.

* vgl. Abschnitt 0.4

Innerhalb der zugelassenen Grenzen soll die Lagerungsdauer nicht als Auswahlkriterium für Erythrozytenkonzentrate herangezogen werden.	1 A
Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen, z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung, kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.	1 C

1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

1.5.1 Indikationen

1.5.1.1 Allgemeine Grundsätze

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

- ▲ Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie,
- ▲ Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlusts,
- ▲ die Einschätzung der individuellen physiologischen Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren,
- ▲ vorbestehende Erkrankungen des Patienten, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie limitieren, z. B. kardiale, vaskuläre, pulmonale,
- ▲ der aktuelle klinische Zustand des Patienten, z. B. Fieber, akut eingeschränkte Herz- oder Lungenfunktion,
- ▲ Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen können (Physiologische Transfusionstrigger, s. Abschnitt 1.5.1.2),
- ▲ der intravasale Volumenstatus, da bei vermindertem Plasmavolumen (Hypovolämie) das Erythrozytendefizit nicht zuverlässig erkennbar ist und hohe Hk-Werte gemessen werden und bei erhöhtem Plasmavolumen (Hypervolämie) das Erythrozytendefizit durch die gemessenen Hk-Werte überschätzt wird (Dilutionsanämie) (s. akute Anämie).

* vgl. Abschnitt 0.4

Bei stabiler Hämodynamik, normalem intravasalen Volumen (Normovolämie) und nicht extrem niedrigen Hb-Werten ist eine niedrige Hb-Konzentration allein kein suffizientes Transfusionskriterium [18]. Zusätzlich müssen physiologische Transfusionstrigger in die Entscheidungsfindung zur Erythrozytentransfusion einbezogen werden. Physiologische Transfusionstrigger sind klinische Symptome, die bei gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können. Klinisch anwendbare physiologische Transfusionstrigger sind in der folgenden Tabelle aufgeführt [7, 19–24].

Tab. 1.5.1.1: Klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (Physiologische Transfusionstrigger).

Kardio-pulmonale Symptome

- Tachykardie
- Hypotension
- Dyspnoe
- Blutdruckabfall unklarer Genese

Ischämietypische EKG-Veränderungen

- neu auftretende ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen
- neu auftretende Herzrhythmusstörungen

Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm

Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung

- Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) < 50%¹
- Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung (ScvO₂) < 65–70%¹
- Laktatazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)

¹ Eine anämische Hypoxie einzelner Organe oder Gewebe kann auch bei höheren SvO₂/ScvO₂-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden, wenn die O₂-Extraktion aus dem arteriellen Blut gestört ist [21].

Zusätzlich müssen für eine rationale Indikationsstellung die Ergebnisse klinischer Studien über den Zusammenhang zwischen Anämie, Erythrozytentransfusion und klinischem Verlauf der Krankheit einbezogen werden (s. unten). Präventive Maßnahmen sollen zur Reduzierung vermeidbarer Anämien und Transfusionen grundsätzlich Vorrang erhalten. Die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten soll grundsätzlich streng gestellt werden. Die klinische Re-Evaluation des Patienten ist vor weiteren Erythrozytentransfusionen notwendig.

Bei jedem Patienten mit akuter oder chronischer Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und ggf. eine kausale Therapie einzuleiten.

Zur Detektion und Behandlung einer präoperativen Anämie wird das multidisziplinäre und patientenindividuelle Therapiekonzept der Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management) empfohlen [25–27]. Das Konzept beinhaltet prä-, intra- und postoperativ umzusetzende Komponenten: 1.) die präoperative Diag-

nose und Behandlung einer Anämie, 2.) die Vermeidung von Blutungen und Verminderung von Blutverlusten sowie die maschinelle Autotransfusion (wenn möglich) und 3.) die Erhöhung und Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz und die strenge, individuelle Indikationsstellung zur Transfusion.

Die Gabe von EK ist angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert grundsätzlich die Exposition mit Fremdblut sowie die Anzahl der transfundierten Patienten erheblich und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Risiko für Letalität und Komplikationen einher [28, 29].

1.5.1.2 Akute Anämie

Unter experimentellen Bedingungen konnte gezeigt werden, dass von jungen Gesunden mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei akuter Anämie und unter strikter Aufrechterhaltung der intravasalen Normovolämie die globale O₂-Versorgung bis zu einer Hb-Konzentration von ca. 5 g/dl (3,1 mmol/l; Hk 15%) durch die physiologischen Kompensationsmechanismen (1. Anstieg des Herzzeitvolumens, 2. Zunahme der O₂-Extraktion, 3. Redistribution der Durchblutung zugunsten von Herz und ZNS, 4. Homogenisierung der mikrovaskulären Durchblutung) ohne klinische Hinweise auf eine anämische Hypoxie und ohne dauerhaften Schaden kompensiert werden [30–32]. Eine auf einzelne Organsysteme, z. B. Splanchnikusorgane, begrenzte kritische Verminderung der Sauerstoffversorgung ist bei Hb-Konzentrationen < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) anhand globaler Indices der Sauerstoffversorgung nicht sicher zu erkennen und kann nicht ausgeschlossen werden [33]. Bei Absinken der Hb-Konzentration < 6 g/dl (< 3,7 mmol/l) können auch bei jungen, gesunden Erwachsenen EKG-Veränderungen auftreten [34], kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen beeinträchtigt sein [35] sowie subjektiv Erschöpfung und Müdigkeit empfunden werden [36]. Diese Veränderungen sind nach Anheben der Hämoglobinkonzentration auf Werte > 7 g/dl (> 4,3 mmol/l) oder bei vorübergehender Atmung von reinem Sauerstoff reversibel [35, 37]. Die Gabe von Sauerstoff wird daher als Sofortmaßnahme bei akuter Anämie empfohlen [37].

Ein Hk von ca. 15% (Hb-Konzentration 5,0 bis 4,5 g/dl [3,1 bis 2,8 mmol/l]) muss aufgrund von klinischen Beobachtungen und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren als kritischer Wert der absoluten Indikation zur Erythrozytentransfusion angenommen werden [32, 38, 39]. Es muss berücksichtigt werden, dass der Hb- bzw. Hk-Wert bei Hypovolämie im Normbereich liegen kann, obwohl das Erythrozytenvolumen vermindert ist und vice versa bei Hypervolämie, z. B. im Rahmen einer Infusionstherapie und bei Schwangeren, der Hb- bzw. Hk-Wert erniedrigt sind (Dilutionsanämie), obwohl das Erythrozytenvolumen nicht vermindert ist. Hb- und Hk-Wert können daher nicht als alleiniger Transfusionstrigger herangezogen werden [40].

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion für spezifische Patientengruppen beruhen auf Meta-Analysen, in die aktuell bis zu 37 Studien mit mehr als 19.000 Patienten eingeschlossen wurden, und in denen restriktive (i. d. R. Hb-Werte unter 7 bis 8 g/dl, [unter 4,3 bis 5 mmol/l]) mit liberalen Indikationen zur Erythrozytentransfusion (i. d. R. Hb unter 9 bis 10 g/dl [unter 5,6 bis 6,2 mmol/l]) bezüglich Letalität und Komplikationsraten verglichen wurden. Diese Studien und Meta-Analysen haben bis auf wenige Ausnahmen keinen Vorteil einer liberalen Transfusionsindikation ergeben [41]. Dabei ist zu beachten, dass es sich um Interventionsgrenzen handelt und die posttransfusionellen Hb-Werte höher lagen und sich zwischen den Gruppen häufig nur um 1 bis 2 g/dl (0,62 bis 1,2 mmol/l) unterschieden [42].

Zusätzlich wurden aktuelle Leitlinien anderer Fachgesellschaften und die Ergebnisse großer, prospektiver, randomisierter Studien berücksichtigt [18, 26–28, 43, 44].

Aktuelle Meta-Analysen belegen, dass für hospitalisierte Patienten mit normalen Herz-Kreislauf-Funktionen bei restriktiver (Hb < 7 g/dl [$< 4,3$ mmol/l]) im Vergleich zu liberalerer Transfusionsindikation (Hb < 9 bis 10 g/dl [$< 5,6$ bis 6,2 mmol/l]) keine Unterschiede bestehen bezüglich der 30-Tage- oder Krankenhaus-Letalität sowie der Inzidenz von kardialen Komplikationen, Thromboembolien, Schlaganfällen und Infektionen (Pneumonie, Bakteriämie, Wunde) [18, 29].

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

Bei Intensivpatienten ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht akut bluten, einschließlich derer im septischen Schock, ergaben sich hinsichtlich Komplikationsraten und Letalität keine relevanten Unterschiede zwischen restriktiven Transfusionsindikationen, die Hb-Konzentrationen zwischen 7 und 9 g/dl (4,3 und 5,6 mmol/l) als Zielwerte vorsahen, und liberaleren mit Zielwerten zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 und 7,4 mmol/l) [45–49].

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

Eine restriktive Transfusionsindikation ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ [$< 5 \text{ mmol/l}$] oder Symptome einer Anämie) ist bei älteren, kreislaufstabilen Patienten mit hüftnahen Frakturen einer liberalen ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ [$< 6,2 \text{ mmol/l}$]) gleichwertig bezüglich Letalität, funktioneller Erholung und postoperativer Morbidität (Thromboembolien, Schlaganfall, Wundinfektionen, respiratorischen Komplikationen, neu aufgetretener akuter Herzinsuffizienz) [50–52]. Möglicherweise kann bei Patienten mit erheblichen kardialen Erkrankungen das Risiko kardialer Komplikationen (Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzstillstand, akutes Herzversagen) durch eine liberale Transfusionsindikation vermindert werden [53, 54]. Eine Meta-Analyse von Studien an Patienten älter als 65 Jahre weist darauf hin, dass auch bei sehr alten Patienten eine liberale Indikation zur Transfusion mit geringerer Letalität einhergeht als eine restriktive [55]. Die aktuelle Datenlage rechtfertigt für ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten sowie für solche mit kardiovaskulären Erkrankungen und stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen eine individualisierte, restriktive ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ [$< 5 \text{ mmol/l}$] oder symptomatische Anämie) Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion anstatt einer generell liberalen ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ [$< 6,2 \text{ mmol/l}$]).

Für Patienten mit instabilen Herz-Kreislauf-Funktionen (akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz) ist die aktuelle Datenanlage unzureichend, um klare Empfehlungen auszusprechen [18, 28, 29]. Kleine randomisierte, prospektive Studien und eine Meta-Analyse weisen jedoch darauf hin, dass bei diesen Patienten höhere Hb-Grenzwerte zur Erythrozytentransfusion ($\text{Hb} > 8 \text{ g/dl}$ [$> 5 \text{ mmol/l}$]) das Risiko kardialer Komplikationen vermindern könnten [53, 56, 57]. Aufgrund des niedrigen den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenzgrades könnten neue Studien die Empfehlung für Patienten mit kardiovaskulären Risiken verändern.

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

1A

Der Einfluss von Anämie und Erythrozytentransfusionen auf die funktionelle Belastbarkeit, die kognitiven Fähigkeiten, die Lebensqualität sowie auf die Langzeitletalität dieser Risikopatienten wurde nur in wenigen Studien zur akuten Anämie systematisch untersucht. In der Gesamtgruppe älterer Patienten mit akuter Anämie ergab sich kein Vorteil für eine liberale Transfusionsindikation. Sehr alte, sehr gebrechliche Patienten könnten hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Delirs und der 90-Tage-Letalität von einer liberalen Transfusionsindikation profitieren [58–61].

Aktuelle Meta-Analysen [29, 52, 62, 63] und große randomisierte, prospektive Studien [64–67] an Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff, überwiegend unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypass, unterzogen, fanden bezüglich der Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität und der Inzidenz von Komplikationen (schwere

Infektionen, Schlaganfälle, akute Myokardinfarkte, Darminfarkte, akutes Nierenversagen, Nachblutungen) keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl [$< 5,6$ bis $6,2$ mmol/l]) im Vergleich zu einer restriktiven (Hb < 7,5 bis 8,0 g/dl [$< 4,7$ bis 5 mmol/l]) Transfusionsindikation. Die Ausweitung der Empfehlung auf alle kardiochirurgischen Patientengruppen ist dadurch limitiert, dass einige Studien nur elektive Patienten mit stabilen Herz-Kreislauf-Funktionen untersuchten und kreislaufinstabile, akut blutende sowie Notfallpatienten ausschlossen [62, 68]. Die bisher größte Studie an herzchirurgischen Patienten schloss allerdings nur Patienten mit moderatem bis hohem Risiko ein und fand keinen Vorteil einer liberalen (Hb < 9 g/dl [$< 5,6$ mmol/l]) intraoperativ und während Intensivtherapie; Hb < 8,5 g/dl [$< 5,3$ mmol/l]) auf Normalstation) gegenüber einer restriktiven Transfusionsindikation (Hb < 7,5 g/dl [$< 4,7$ mmol/l]) während der gesamten Behandlung) [66, 67].

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

1A

Zwei große, randomisierte, prospektive Studien [69, 70] und Meta-Analysen [71, 72] zeigen, dass bei erwachsenen Patienten mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion (Hb < 7 bis 8 g/dl [$< 4,3$ bis 5 mmol/l]) im Vergleich zu einer liberalen (Hb < 9 bis 10 g/dl [$< 5,6$ bis $6,2$ mmol/l]) nicht nachteilig ist. In einer Metaanalyse ergab sich eine verminderte 30-Tage-Letalität und niedrigere Re-Blutungsrate bei restriktiver Transfusionsindikation, ohne dass Unterschiede bei ischämischen und anderen Komplikationen bestanden. Die Ergebnisse rechtfertigen die Implementierung restriktiver Transfusionsindikationen für Erwachsene mit akuter oberer gastrointestinaler Blutung. Mögliche Ausnahmen sind Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und Patienten im hämorrhagischen Schock, die von höheren Hb-Grenzwerten profitieren könnten.

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

1B

Aufgrund der gegenwärtig unzureichenden Datenlage können keine klaren Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion gegeben werden für Patienten nach akutem ischämischen Schlaganfall, nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und nach Schädel-Hirn-Trauma [28, 73].

Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion nach ischämischen Schlaganfall liegen keine adäquaten Studien vor, sodass keine Empfehlungen gegeben werden können.