



PUBLIKATION DES HOHEN GESUNDHEITSRATES Nr. 8157

Indikationsrichtlinien für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma

7. Februar 2007

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

In Belgien wird jedes Jahr um die 100.000 Einheiten von 200 ml gefrorenem Frischplasma verteilt. In unserem Land wurde im Gegensatz zu den übrigen entwickelten Ländern in den letzten Jahrzehnten keine wachsende Tendenz festgestellt in der Verwendung von gefrorenem Frischplasma. Es gibt nur wenige Indikationen für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma und keine chronischen Indikationen, die die Transfusion von Plasma über mehrere Jahre fordern. Die angeborenen oder erworbenen Mängel von nahezu allen Blutgerinnungsfaktoren werden heutzutage mit spezifischen, häufig durch Gentechnik erhaltenen Konzentraten behandelt. Aufgrund des Umfangs der therapeutischen Verwendung von menschlichem Blut und abgeleiteten Blutprodukten und der von Krankenhaus zu Krankenhaus stark variierenden Transfusionspraxis, wurde es erforderlich, Standards für die gute Praxis bei der Verwendung dieser Produkte zu erstellen. Die in diesen Programmen formulierten Empfehlungen zielen darauf ab, eine sichere, dauerhafte und ethisch vertretbare Blutversorgung zu gewährleisten und darauf zu achten, dass die Blutspenden in rationaler und klinisch angemessener Weise verwendet werden.

Die Transfusionen bilden einen unentbehrlichen Teil der Gesundheitsversorgung und betreffen sowohl medizinische und chirurgische Notfälle (Verkehrsunfälle, Schwereverbrannte, ...) als auch chirurgische Eingriffe und Therapien, die eine Verbesserung der Gesundheit des Empfängers (wie bei der Behandlung von Leukämiepatienten, Hämophiliepatienten, ...) erzielen. Nach Anlass des königlichen Erlasses vom 16. April 2002 wurden in den belgischen Krankenhäusern Transfusionsausschüsse gebildet mit der Aufgabe, Richtlinien zu erstellen für Transfusionen, die innerhalb des Krankenhauses verabreicht werden. Darüber hinaus wird der Verbrauch jedes Blutbestandteils im eigenen Krankenhaus von diesen Ausschüssen streng verfolgt. Aus dieser Überwachung und aus breit angelegten Studien, die in einigen europäischen Ländern geführt wurden, geht hervor, dass unter den Krankenhäusern keine Einförmigkeit besteht bezüglich der Umstände, in denen eine Transfusion angewiesen ist. Anschließend soll noch erwähnt werden, dass, obschon in den Blutspendeeinrichtungen strenge Regeln eingeführt werden, dennoch viel geleistet werden muss, um eine Vereinheitlichung und Rationalisierung der klinischen Indikationen zu bewirken.

Um diese Abweichungen zu beheben und den Transfusionsausschüssen eine wissenschaftliche Unterstützung zu gewährleisten, hat der Hohe Gesundheitsrat (HGR) mit der *Belgian Hematological Society* eine Expertenkonferenz zum Thema „gefrorenes Frischplasma“ organisiert.

Ziel dieser Konferenz war, den Stand der neuesten Erkenntnisse über die Transfusion von gefrorenem Frischplasma und ihre Alternativen zu ermitteln, um so zu einer besseren Harmonisierung der Transfusionspraxis in Belgien zu gelangen. So soll der Hohe Gesundheitsrat gemäß Artikel 3 des Gesetzes vom 5. Juli 1994 über Blut und Blutderivate menschlichen Ursprungs, abgeändert durch das Programmgesetz vom 8. April 2003, Kap. X, Art. 158, Standards für die gute Praxis bei der Verabreichung von Blut und Blutprodukten erstellen.

Diese Fragestellung wurde während der Sitzungen der Arbeitsgruppe „Blut und Blutprodukte“ vom 21. September und 23. November 2006 und vom 18. Januar 2007 besprochen. Die vorläufige Stellungnahme der Mitglieder der Arbeitsgruppe wurde während der Sitzung vom 23. Januar 2007 genehmigt und anschließend während der Sitzung vom 7. Februar 2007 vom Gremium des HGR für rechtsgültig erklärt.

Aufgabe

1. Organisieren einer Expertenkonferenz zu den Indikationen für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma;
2. Evaluieren der neuesten Erkenntnisse zur Transfusion von gefrorenem Frischplasma;
3. Ausarbeiten von Indikationsrichtlinien für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma.

2. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aufgabe 1. Der Hohe Gesundheitsrat (HGR) hat eine Arbeitsgruppe gebildet, die 2006 mehrere Sitzungen der Vorbereitung einer Expertenkonferenz zum Thema „*Transfusion Guidelines: Pathogen reduction, products and indications for the transfusion of plasma*“ widmete. Diese Konferenz, die in Zusammenarbeit mit der *Belgian Hematological Society* gehalten wurde, fand am 11. Mai 2006 in Brüssel statt. Dabei haben sich vier Sprecher zu den Indikationen zur Transfusion von gefrorenem Frischplasma, den verschiedenen Möglichkeiten bezüglich der zur Reduzierung der Krankheitserreger verwendeten Methoden und den Alternativen zur Transfusion dieses Blutbestandteils geäußert.

Aufgabe 2. Die Evaluierung der neuesten Erkenntnisse zur Transfusion von gefrorenem Frischplasma erfolgte in mehreren Schritten: Einerseits in den Vorträgen, während der nach jedem Vortrag stattfindenden Diskussionen und während der Schlussdebatte; andererseits während der von den Referenten vorgenommenen Vorbereitung von Indikationsrichtlinien für Transfusionen und während der Gültigkeitserklärung der von den Mitgliedern der HGR-Arbeitsgruppe „Blut und Blutprodukte“ vorgeschlagenen Empfehlungen.

Aufgabe 3. Die Arbeitsgruppe war in der Lage, eine beträchtliche Reihe von Empfehlungen auszuarbeiten mit dem Ziel, die klinischen Indikationen zur Transfusion von gefrorenem Frischplasma in Belgien zu vereinheitlichen und zu rationalisieren. Diese Empfehlungen wurden in den Bericht „*Guidelines for the transfusion of fresh frozen plasma*“ aufgenommen. Letzterer soll in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht werden.

3. AUSARBEITUNG UND ARGUMENTATION

a) Organisieren einer Expertenkonferenz zu den Indikationen für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma

Die Expertenkonferenz „*Transfusion Guidelines: Pathogen reduction, products and indications for the transfusion of plasma*“ wurde am 11. Mai 2006 in Brüssel gehalten. Ziel dieser Konferenz war, dem Praktiker Hilfe zu leisten bei seiner Entscheidung. Beabsichtigt wurde damit, zu einer Rationalisierung der Verordnung von gefrorenem Frischplasma zu gelangen, um auf diese Weise die Qualität der Transfusionen zu fördern und zu einer Vereinheitlichung der Praxis beizutragen. Zum Erreichen dieser Zielsetzung hat das Organisationskomitee die wichtigsten Beiträge in der Fachliteratur ermittelt und vier Sprecher dazu aufgefordert, bei der Vorbereitung ihres Vortrags besonderen Wert auf die verfügbaren Meta-Analysen und die *evidence based medicine* zu legen. Darüber hinaus wurden die Sprecher darum gebeten, jede persönliche Meinung deutlich zu kennzeichnen. Eine gedruckte Fassung des Vortrags wurde an die Moderatoren (K. Jochmans, Brüssel, und Ph. Baele, Brüssel) und die Referenten (D. De Backer, Brüssel, und B. Vandekerckhoven, Gent) weitergeleitet, um es diesen zu ermöglichen, die Debatten, für die viel Zeit eingeplant wurde, vorzubereiten.

Es wurden vier Vorträge zu höchst spezialisierten Themen gehalten:

1. « *Indications and levels of evidence for clinical transfusion of fresh frozen plasma* » (S. Stanworth, Oxford);
2. « *Pathogen reduction for fresh frozen plasma* » (L. Williamson, Cambridge);
3. « *Plasma-derived concentrates: indications in 2006* » (C. Hermans, Brüssel);
4. « *Alternatives to allogenic transfusion: indications for the transfusion of autologous products* » (Ph. Van der Linden, Brüssel).

b) Evaluieren der neuesten Erkenntnisse zur Transfusion von gefrorenem Frischplasma

Jedem Vortrag folgte unmittelbar eine tiefgehende Besprechung der hervorgehobenen Analysen. Im Anschluss daran wurde während der nach der Vortragsreihe programmierten Debatte jede vorgeschlagene Empfehlung im Laufe eines intensiven Austausches zwischen den verschiedenen der Konferenz beiwohnenden Experten und Transfusionsärzten neu besprochen und überdacht.

Nach Anlass dieser Konferenz wurden dank der Sachverständigkeit der Mitglieder der Arbeitsgruppe „Blut und Blutprodukte“ des HGR Indikationsrichtlinien für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma erstellt. Dabei haben sie sich auf den während der Vorträge dargestellten Analysen beruht und auf den Meinungen und Argumenten, die während der Besprechungen des Berichts zu den Prinzipien der Transfusion von gefrorenem Frischplasma geäußert wurden. Die Teilnehmer der Arbeitsgruppe haben dieses Dokument überarbeitet, um so zu einer Endfassung zu gelangen, die am 23. Januar 2007 genehmigt wurde (Referenz a).

c) Ausarbeiten von Indikationsrichtlinien für die Transfusion von gefrorenem Frischplasma

Diese Empfehlungen enthalten keine Beschreibung der Bedürfnisse der Benutzer. Sie können jedoch verwendet werden bei der Evaluierung der einzuhaltenden Mindeststandards.

1. Häufig kann aufgrund von Blutgerinnungstests nicht vorausgesagt werden, dass ein Risiko auf Blutung vorliegt.

2. Es sollten Blutgerinnungstests durchgeführt werden zur Ermittlung des Ernstes der Dilutionskoagulopathie und der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) sowie zum Überwachen deren Evolution unter dem Einfluss von therapeutischen Eingriffen.
3. Eine Plasmatransfusion kann eine leichte Verbesserung bei gestörten Blutgerinnungstests herbeiführen. Allerdings reicht sie in der Regel nicht aus, um diese zu normalisieren.
4. Es ist trotz fehlender randomisierter kontrollierter Studien dennoch sinnvoll, eine Transfusion von Plasma an Patienten zu verabreichen, die u.a. nach einem Trauma oder einem chirurgischen Eingriff massive Blutungen aufweisen (und sich infolgedessen in einer lebensbedrohlichen Situation befinden). Es soll in angemessenen Mengen Plasma verabreicht werden (10 bis 15 ml/kg), um das Auftreten neuer Blutungen zu unterbinden. Dieses Verfahren soll so lange wiederholt werden, bis keine Blutungen mehr auftreten.
5. Es sollen alle Mittel eingesetzt werden, damit auch andere das Auftreten einer Koagulopathie fördernde Faktoren behoben werden können, wie z.B. die Behandlung von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, die Vorbeugung und Behandlung von Unterkühlung, Blutarmut und Thrombopenien.
6. Bei Patienten mit massiven Blutungen, die auf ein Trauma, Probleme in der Geburtshilfe, medizinische Probleme oder auf einen chirurgischen Eingriff zurückzuführen sind, soll vorrangig die Ursache der Blutungen unter Kontrolle gebracht werden.
7. Es wird davon abgeraten, prophylaktische Transfusionen von Plasma zu verabreichen bei Patienten, die normale Blutgerinnungstests aufweisen und die risikvollen chirurgischen Eingriffen oder invasiven diagnostischen Verfahren unterzogen werden.
8. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Transfusion von Plasma das Auftreten von Blutungen unterbindet bei Patienten mit abnormalen Blutgerinnungstests. Dies schließt nicht aus, dass sich Plasma bei einem spezifischen Patientengut als nutzvoll erweisen könnte.
9. Die Transfusion von Plasma bildet keine erste Wahl, wenn die Evolution einer Antikoagulationsbehandlung mit einem Kuminpräparat bei Patienten mit Blutungen neutralisiert werden soll. Vorzugsweise sollen dabei Prothrombin-Komplex-Konzentrate verwendet werden. Wenn diese Konzentrate nicht verfügbar sind, kann eine Transfusion von Plasma in Erwägung gezogen werden.
10. Es wird davon abgeraten, bei disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) eine Transfusion von Plasma zu verabreichen, um auf diese Weise eine Verbesserung abnormaler Blutgerinnungstests zu erzielen. Bei aktiven Blutungen kann die Transfusion von Plasma in Erwägung gezogen werden für Patienten mit einer DIC .
11. Die Transfusion von Plasma kann eine Verbesserung eines auf eine Dilutionskoagulopathie zurückzuführenden Fibrinogenmangels herbeiführen. Bei anhaltender, stark ausgeprägter Hypofibrinogenämie kann Fibrinogen verabreicht werden.
12. Es soll keine Transfusion von Plasma verabreicht werden in der Absicht, damit eine Hypovolämie zu behandeln.
13. Es wird davon abgeraten, beim Plasmaaustausch systematisch Plasma zu verabreichen.

14. Bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) soll Plasma verwendet werden. Es besteht die Möglichkeit, dass die verschiedenen Plasmaprodukte nicht die gleiche Wirksamkeit aufweisen für die Behandlung einer TTP. Es gibt allerdings unzureichend Daten um behaupten zu können, dass es ein Produkt gibt, das besser ist als die anderen.
15. Bei Neugeborenen mit der hämorrhagischen Krankheit soll Plasma oder ein Prothrombin-Komplex-Konzentrat (in Kombination mit Vitamin K) verabreicht werden. Bezüglich der übrigen Indikationen, soll die Transfusion von Plasma in der gleichen Weise erfolgen, wie dies bei Erwachsenen der Fall ist.
16. Alle validierten Verfahren zur Reduzierung der Krankheitserreger sind vertretbar und weisen eine vergleichbare Wirksamkeit auf.
17. Alle validierten Verfahren zur Reduzierung der Krankheitserreger führen zu einem vertretbaren und vergleichbaren Verlust an für die Blutgerinnung wichtigen Faktoren.
18. Bezüglich des Risikos einer Übertragung der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD), bietet Plasma, das aus dem Blut eines einzelnen Spenders hergestellt wurde, im Prinzip mehr Sicherheit als aus Pools stammendes Plasma. Aus diesem Grund soll die normale Blutversorgung des Krankenhauses aus Plasma von Einzelspenden bestehen.
19. Zur Eindämmung des Risikos, dass AB0-inkompatible Transfusionen verabreicht werden, sollen Neugeborene Plasmatransfusionen der Blutgruppe AB erhalten.
20. Zur Eindämmung des Risikos, dass AB0-inkompatible Transfusionen verabreicht werden, wird empfohlen, sowohl bei der Herstellung als bei der Versorgung der Krankenhausblutbanken Plasma der Blutgruppe 0 durch Plasma der Blutgruppe A zu ersetzen.

Bei diesen Empfehlungen handelt es sich um einen der Anhänge des Leitfadens „*Transfusionsstandards für Krankenhäuser*“ (HGR Nr. 8167).

4. LITERATURVERZEICHNIS

a) Bericht „*Guidelines for the transfusion of fresh frozen plasma*“ 18/01/07, 16 Seiten.

5. ANHÄNGE

Keine.

6. ZUSAMMENSETZUNG DER ARBEITSGRUPPE

Die nachfolgenden Experten haben sich bei der Erstellung dieser Richtlinien beteiligt:

- BAELE Philippe (Anästhesiologie);
- BONTEZ Walter (Blut, Gewebe und Zellen);
- DE BACKER Daniel (Intensivpflege);
- DE PAEP Rudi (Intensivpflege);
- FERRANT Augustinus (klinische Hämatologie);
- LAMBERMONT Micheline (Transfusion);
- LATINNE Dominique (hämatologische Biologie);
- MUYLLE Ludo (Blut, Gewebe und Zellen);
- PEERLINCK Kathelijne (innere Medizin, Hämatologie);
- SCHOTS Rik (Hämatologie);
- THOMAS Isabelle (TSE, Virologie);
- TOUNGOUZ Michel (Immunologie, Hämatologie, Transfusion);
- VANDEKERCKHOVE Bart (klinische Biologie, Zelltherapie);
- VOETS Ellen (Blut und Blutprodukte, TSE, Virologie).

Der Vorsitz dieser Arbeitsgruppe wurde von Herrn Michel TOUNGOUZ geführt, das wissenschaftliche Sekretariat von Herrn Roland HÜBNER.