

71 Ersatz von Blut und Blutkomponenten

W.Sibrowski, P.Krakowitzky

71.1 Allgemeine Prinzipien zur Durchführung von Transfusionen – 1164

71.1.1 Transfusion von Erythrozyten – 1165

71.1.2 Transfusion von Granulozyten – 1167

71.1.3 Transfusion von Thrombozyten – 1169

71.1.4 Transfusion von Frischplasmen – 1170

71.1.5 Transfusion von Plasmaderivaten – 1171

71.2 Spezielle Behandlungsverfahren von Blutprodukten – 1171

71.3 Transfusionsreaktionen und Risiken – 1174

Literatur – 1178



Die Gabe von Blut und Blutprodukten bedarf einer strengen Indikationstellung. Es ist zu berücksichtigen, dass das verschreibungspflichtige Arzneimittel „Blut“ aus verschiedenen Anteilen besteht, deren Gabe zu vielfältigen Nebenwirkungen beim Patienten führen kann.

Bei der Transfusion von Blut und Blutkomponenten sind verschiedene Regelwerke zu beachten, deren Kenntnis von jedem Arzt verlangt wird:

- Transfusionsgesetz
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)
- Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer

71.1 Allgemeine Prinzipien zur Durchführung von Transfusionen

Anforderung von Blutprodukten

Die Anforderung von Blutpräparaten hat den Status eines Rezeptes und muss daher immer **schriftlich** erfolgen. Die Bereitstellung kompatibler Blutpräparate kann sehr zeitaufwändig sein, z.B. für Patienten, bei denen antierythrozytäre Antikörper vorliegen. Eine möglichst frühzeitige Bestellung sowie die Mitteilung über bekannte immunologische Vorbefunde des Patienten ist daher notwendig, um eine Abklärung von auffälligen Laborbefunden ohne Zeitdruck durchzuführen und logistische Engpässe zu vermeiden. Angaben zur klinischen Diagnose und der speziellen Transfusionsanamnese des Patienten sowie Sonderindikationen, z. B. nach Transplantation (■ Tabelle 71-1) sollten ebenfalls auf der Anforderung mit angegeben werden. Nur bei rechtzeitiger Weitergabe von Informationen über die aktuelle klinische Situation kann sichergestellt werden, dass für Schwerstkranke die erforderliche Anzahl von Blutpräparaten rechtzeitig bereitgestellt werden kann.

Zu einer vollständigen Blutanforderung gehören immer die Angabe der Transfusionsdringlichkeit sowie die eindeutige Patientenidentifikation. Für Notfälle (z. B. Polytrauma) sollten schriftliche Handlungsanweisungen vorliegen, die das Vorgehen bei unbekanntem Patienten eindeutig regeln.

■ **Tabelle 71-1.** Auswahl von Blutprodukten für die Hämotherapie bei Transplantationen: Herz, Lunge, Leber, Niere und Knochenmark/Stammzellen

	Erythrozytenkonzentrat	Thrombozytenkonzentrat	Frischplasmakonzentrat
CMV-negativ	ja	ja	nein
Leukozytenfiltration	ja	ja	nein ^a
Bestrahlung	ja	ja	ja ^b
HLA-Crossmatch	nein	ja (Antikörper)	nein

^a ggf. Leukozytenreduktion durch Filtern erforderlich.

^b Bestrahlung von Frischplasma nur bei Knochenmark- und Stammzelltransplantationen laut Richtlinien gefordert.

Durchführung der Transfusion

Die praktische Durchführung der Transfusion beginnt mit der sorgfältigen Identitätssicherung des Patienten und der korrekten Zuordnung des bereitgestellten Blutprodukts. Die Identitätssicherung umfasst die Kontrolle der entsprechenden Begleitdokumente hinsichtlich Patientenidentifikation, Konservenummer und -verfallsdatum sowie Gültigkeit der Kreuzprobe. Außerdem ist immer eine sorgfältige Prüfung der Blutbeutel auf Unversehrtheit, Hämolyse, Gerinnselbildung und Unterkühlung bzw. Überhitzung vorzunehmen. Das Ergebnis der Überprüfung sollte protokolliert werden.

Der **ABO-Identitätstest (Bedside-Test)** sollte immer unmittelbar vor der Transfusion mit einer frisch entnommenen **Blutprobe des Patienten** persönlich vom Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht mit zugelassenen Anti-A- und Anti-B-Testseren vorgenommen werden. Unklare Testergebnisse sollten mit dem serologischen Labor abgeklärt werden, um fehlerhaft ausgegebene bzw. vertauschte Blutpräparate unverzüglich zu erkennen. Die ABO-Testung der **Erythrozytenkonzentrate** ist zwar in den Richtlinien der Bundesärztekammer nicht vorgeschrieben, sollte aber aufgrund der hohen Verwechslungsgefahr bei Blutbereitstellung, Transport und Transfusionsvorbereitung dennoch durchgeführt werden. Die **Eigenbluttransfusion**, für die grundsätzlich keine serologische Verträglichkeitstestung vorgeschrieben ist, muss

dagegen immer durch die ABO-Identitätsprüfung sowohl des Patienten als auch jeder Eigenblutkonserve abgesichert werden.

! Cave

Im Notfall ist die Durchführung des ABO-Identitätstests besonders wichtig, da aufgrund der komplexen diagnostischen und therapeutischen Handlungsabläufe bei einer Notfallbehandlung die Gefahr des Vertauschens der Blutkonserven besonders groß ist.

Bei der technischen Durchführung der Transfusion müssen besonders strenge Maßstäbe an die Sorgfaltspflicht gestellt werden. Das Einbringen eines adäquaten Venenzugangs und das Einleiten der Transfusion sollten vom Arzt persönlich vorgenommen werden. Aufgrund der Ergebnisse der serologischen Verträglichkeitstestung kann eine biologische Vorprobe angezeigt sein. Die ersten 10–15 min nach Einleiten der Transfusion sollte der Patient engmaschig überwacht werden, damit unerwünschte Reaktionen möglichst frühzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden können (ggf. durch Gabe von Corticoiden, Antihistaminika). Die Transfusion von zellulären Blutkomponenten (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, Granulozyten) und von Frischplasma erfolgt über ein Transfusionsbesteck mit Standardfilter (DIN 58360, Porengröße 170–230 µm). Vor dem Hintergrund des Risikos einer bakteriellen Kontamination darf ein Transfusionsbesteck maximal über 6 h gebraucht werden. Die Transfusionsgeschwindigkeit für Standardtransfusionen sollte nicht über 10 ml/min (20–25 min pro Erythrozytenkonzentrat) betragen. Bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz sollte die Transfusionsrate 1–2 ml/min nicht überschreiten. In speziellen klinischen Situationen (z. B. intraoperative Ruptur großer arterieller Gefäße) kann die massive Transfusion großer Blutvolumina (bis zu 5 l/min) mit speziellen Transfusionspumpen lebensrettend sein.

! Cave

Die gleichzeitige Gabe von Medikamenten oder Infusionslösungen zusammen mit Blutpräparaten über denselben Venenzugang ist nicht erlaubt.

Eine Thrombenbildung durch Neutralisation des Antikoagulans (Citrat) oder Hämolyse durch osmotisch-onkotische Effekte der Lösungen kann zu schwerwiegenden Zwischenfällen führen. Nur die Infusion von reiner physiologischer Kochsalzlösung darf zusammen mit Blutpräparaten erfolgen. Die mit Additivlösungen hergestellten Erythrozytenkonzentrate müssen vor der Transfusion nicht mehr verdünnt werden.

Nach erfolgter Transfusion ist der leere Blutbeutel kontaminationssicher zu verschließen und für 24 h bei 4 °C zu lagern, um bei Auftreten verzögerter Transfusionsreaktionen Probenmaterial zur Verfügung zu haben.

Dokumentation

Das Transfusionsgesetz verlangt eine patienten- und produktbezogene Chargendokumentation bei der Gabe von Blut und Blutkomponenten.

! Auch Gerinnungsfaktoren und humane Immunglobuline unterliegen als Blutprodukte der Chargendokumentationspflicht!

Die vollständige Dokumentation der Transfusion umfasst neben klinischen Angaben zur Transfusionsindikation insbesondere alle relevanten Informationen zum Blutpräparat (Chargennummer, Bezeichnung des Präparates, Hersteller u. a.) sowie bei der Transfusion von Erythrozyten- und Granulozytenkonzentraten die Ergebnisse des serologischen Verträglichkeitstests und des ABO-Identitätstests. Besondere Bedeutung erhält die Forderung nach lückenloser Dokumentation im Falle einer Rückverfolgung („look back“) verdächtiger Blutprodukte (z. B. Verdacht auf Infektionsübertragung) vom Spender zum Patienten und umgekehrt vom Patienten zum Spender. Bei Haftungsfragen nach Transfusionszwischenfällen hat der Nachweis einer lückenlosen Dokumentation für die rechtliche Beurteilung eine große Bedeutung.

Der Ablauf der Transfusion ist in **Übersicht 71-1** zusammengefasst.

Übersicht 71-1

Ablaufschema Bluttransfusion

- strenge Indikationsstellung zur Transfusion
- schriftliche Aufklärung und Einwilligung des Patienten
- schriftliche Anforderung der benötigten Komponenten
- ärztliche Verantwortung der Identitätssicherung
- ABO-Identitätstest unmittelbar vor Transfusion
- Transfusion über Transfusionsgerät mit Standardfilter
- Einleitung der Transfusion durch den Arzt
- Überwachung des Patienten
- 24 h Aufbewahrung des Restbluts bei 4 °C
- sorgfältige Dokumentation

71.1.1 Transfusion von Erythrozyten

Grundlagen

Aufgabe der Erythrozyten im Organismus ist die Aufnahme, der Transport und die Abgabe von Sauerstoff in der Lunge und im Gewebe.

Die Indikation zur Erythrozytentransfusion sollte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und immer unter Beachtung der gesamten klinischen Situation des

Patienten erfolgen. Eine Anämie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn die Erythrozytenzahl oder die Hämoglobinkonzentration unter die auf Geschlecht und Alter bezogenen Normalwerte erniedrigt ist. Untere Grenzwerte für die Hämoglobinkonzentration sind 12,5 g/dl beim Mann und 11,5 g/dl bei der Frau. Die alleinige Unterschreitung dieser Normalwerte ist noch keine Indikation für eine Bluttransfusion.

Ein **unterer Grenzwert für die Hämoglobinkonzentration** (Hb-Wert) als Richtwert für die Indikation lässt sich nicht sicher angeben, da jeweils Dauer, Schwere und Ursache der Anämie im Zusammenhang mit klinischem Zustand, Alter und Geschlecht des Patienten in die Indikationsstellung zur Transfusion einbezogen werden müssen. So kann bei älteren und bei intensivbehandlungspflichtigen Patienten mit Herz-, Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen die kritische Schwelle des Hb-Wertes schon bei 11–12 g/dl liegen. Bei chronischen Anämien hingegen hat der Organismus in der Regel Zeit, seinen Stoffwechsel an das verminderte Sauerstoffangebot zu adaptieren. Hb-Werte von 6–8 g/dl können im Einzelfall noch gut toleriert werden, sofern keine zusätzlichen ischämischen Organerkrankungen vorliegen (z. B. koronare Herzerkrankung, Erkrankung der Hirnarterien, arterielle Verschlusskrankheit). Ein Hb-Wert 5,0–4,5 g/dl kann als unterer kritischer Grenzwert bezeichnet werden, der in der Regel beim Vorliegen klinischer Zeichen eine unverzügliche Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Eine Transfusion sollte außerdem immer dann ernsthaft in Betracht gezogen werden, wenn bei akuten Blutungen ein Verlust von mehr als 20 % des Blutvolumens auftritt.

Blutgruppenserologische Voraussetzungen für die Transfusion

Die Erythrozytengabe muss **ABO-** und möglichst auch **Rhesus-D-verträglich** erfolgen. Bei Transfusionen für Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei langfristig erforderlicher Erythrozytensubstitution sollten sowohl die weiteren Merkmale des Rhesus-Systems als auch die Merkmale des Kell-Systems berücksichtigt werden. Weitere Blutgruppensysteme müssen nur berücksichtigt werden, wenn klinisch bedeutende Antikörper nachgewiesen wurden (■ Tabelle 71-2).

Für die Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten (EK) sind vorab verschiedene Informationen notwendig. Neben der ABO-Blutgruppe und dem Rhesus-Faktor D (ggf. den weiteren Rhesus-Merkmalen und dem Kell-Merkmal) muss ein **Antikörpersuchtest** aus dem Blut des Empfängers vorliegen. Ein positiver Antikörpersuchtest muss abgeklärt und die verursachenden erythrozytären Antikörper müssen bestimmt worden sein. Abhängig von klinischer Situation oder Grunderkrankung des Patienten sollte entschieden werden, ob eine Bestrahlung der Konserven erfolgen muss (► Tabelle 71-1).

■ **Tabelle 71-2.** ABO-kompatible Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK)

Patientenblutgruppe	0	A	B	AB
ABO-verträgliches EK	0	A,0	B,0	AB,A,B,0

Weitere Einschränkungen ergeben sich durch die **Lagerung der Konserven**. Mit der Lagerungsdauer der Präparate steigt der Kaliumgehalt des Produkts. Daher sollten für pädiatrische Patienten mit sehr kleinen Blutvolumina und für Anwendungen bei extrakorporaler Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine), bei der hohe mechanische Belastungen die Erythrozyten schädigen können, möglichst frische Konserven (nicht älter als 10–14 Tage) bereitgestellt werden.

Nach Auswahl von Blutkonserven wird die serologische Verträglichkeitsprüfung vorgenommen. Bei dieser sogenannten **Kreuzprobe** wird das Serum des Empfängers gegen die Erythrozyten aus der zu transfundierenden Konserve getestet (**Major-Test**). Ist keine Hämolyse oder Agglutination nachweisbar, kann die Erythrozytenkonserve als serologisch verträglich beurteilt werden. Der transfundierende Arzt erhält mit jeder Konserve ein Befundprotokoll der serologischen Verträglichkeitsprüfung sowie Anwendungshinweise beim Vorliegen bestimmter immunhämatologischer Besonderheiten. Um eine zwischenzeitliche Antikörperbildung nicht zu übersehen, ist bei erneuter Transfusion nach spätestens 72 h eine Wiederholung der serologischen Verträglichkeitsprobe mit frischem Patientenserum notwendig.

Anwendung

Anhand des jeder Konserve beiliegenden Verträglichkeitsprotokolls ist vor Transfusion durch den Arzt die Zuordnung eines Erythrozytenkonzentrates zu einem Patienten zu überprüfen. Unmittelbar vor der Transfusion ist eine Kurzbestimmung der ABO-Blutgruppe mit frisch entnommenem Patientenblut **am Bett** durchzuführen (**Bedside-Test**). Sie dient als letzte Sicherheit gegen Verwechslungen von Konserven und Patienten. Das Ergebnis ist in der Krankenakte zu dokumentieren.

! Cave

Die Transfusion von ABO-unverträglicher Konserven kann den Tod des Patienten zur Folge haben. Eine Unterlassung des Bedside-Testes ist ein grober Kunstfehler.

Nach dieser Zuordnung sollte die Konserve bis zum Beginn der Transfusion beim Patienten bleiben. Die Durchführung des Bedside-Testes außerhalb des Krankenzimmers und die Zwischenlagerung bis zur Transfusion widersprechen dem Stand der ärztlichen Wissenschaft. Die entsprechenden Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) sind zu beachten.

Die Transfusion mehrerer kühl-schrankkalter Konserven wird in der Regel durch die Patienten toleriert. Bei Transfusion größerer Blutvolumina (Blutaustausch) sollten die Konserven vorher erwärmt werden. Hierzu darf ausschließlich ein für diese Zwecke zugelassener Blutwärmer verwendet werden. Bei nachgewiesenen spezifischen Kälteantikörpern oder unspezifischen Kälteagglutininen sollte das Präparat vorher auf Körpertemperatur erwärmt werden.

Blutprodukte als Arzneimittel unterliegen der **Chargendokumentationspflicht**. Der transfundierende Arzt muss in den Krankenunterlagen die Indikation, den Transfusionszeitpunkt und die Identifikationsnummer (entspricht der Chargennummer bei anderen Fertigarzneimitteln) jedes einzelnen Präparates dokumentieren. Dies ist wichtig für die im Transfusionsgesetz vorgeschriebene Rückverfolgung eventuell durch Transfusionen übertragener Infektionen.

Die **Transfusionsgeschwindigkeit** ist dem klinischen Zustand des Patienten anzupassen. Bei hochgradiger Anämie und kreislaufstabilem Patienten sollten zur Verringerung der Volumenbelastung maximal 4 Bluteinheiten in 3–4 h transfundiert werden. Bei Herz- oder Niereninsuffizienz muss die Transfusionsgeschwindigkeit entsprechend angepasst werden. Bei massiven Blutverlusten muss selbstverständlich mit wesentlich höheren Geschwindigkeiten transfundiert werden. Der aufgewandte Druck sollte immer im Verhältnis zum Lumen des Gefäßzugangs gewählt werden. Zu hoher Druck und hohe Strömungsgeschwindigkeiten können Hämolyse verursachen.

Die Transfusion erfolgt über ein Standardtransfusionsbesteck.

Dosierung

Bei der Dosierung ist das **Therapieziel**, nämlich die beabsichtigte Anhebung des Hb-Wertes, zu beachten. Näherungsweise gilt bei normalgewichtigen Erwachsenen:

1 EK = Hb↑ von 1–1,5 g/dl

1 EK = Hämatokrit ↑ von 3–4 %

Nebenwirkungen der Erythrozytentransfusion

Zu Nebenwirkungen ► auch den Abschnitt „Transfusionsreaktionen und Risiken“ und Tabelle 71-3.

Die schwerste Nebenwirkung der Erythrozytengabe ist die **hämolytische Transfusionsreaktion**. Hämolytische Transfusionsreaktionen können als akute oder verzögerte Reaktionen auftreten. Ausgelöst werden sie meistens durch Alloantikörper (IgM-, seltener IgG-Antikörper) gegen spezifische Blutgruppenantigene. An der Entstehung einer akuten hämolytischen Reaktion ist das Komplementsystem beteiligt. Durch Aktivierung des Komplementsystems über die Komponente C3 hinaus, kann es zur intravasalen hämolytischen Schädigung der Erythrozytenmembran durch den C5b-9-Komplex kommen. Erfolgt die Komplementaktivierung nur bis C3, so kann eine antikörpervermittelte Phagozytose („extravasale Hämolyse“)

■ **Tabelle 71-3.** Häufigste Nebenwirkungen nach der Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Nebenwirkung	Häufigkeit
Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion	< 1:200
Milde allergische Transfusionsreaktion	1:33–1:333
Bakterielle Kontamination	1:500.000–1:4.700.000
Konservenverwechslung	1:33.000
Tödliche hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp	1:250.000–1:600.000

stattfinden. Welcher dieser Abbaumechanismen im Einzelfall vorliegt, hängt wesentlich von den funktionellen Eigenschaften und der Konzentration des Antikörpers im Plasma sowie der Antigendichte auf der Zielzelle ab. Die Antikörper können von Fall zu Fall trotz gleicher Spezifität sehr verschiedene klinische Symptome verursachen.

71.1.2 Transfusion von Granulozyten

Sowohl die Herstellung als auch die Anwendung von Granulozyten findet derzeit ausschließlich **im Rahmen klinischer Studien** statt.

Grundlagen

Bei Patienten mit weniger als 500 neutrophilen Granulozyten/ μ l Blut kann bei dem Auftreten progredienter lebensbedrohlicher Infektionen die Gabe von Granulozytenkonzentraten indiziert sein. Die von gesunden Spendern nach Mobilisation durch G-CSF oder Corticosteroiden durch Apherese gewonnenen Granulozyten sollen in dem immungeschwächten Patienten durch Phagozytose Mikroorganismen eliminieren.

Blutgruppenserologische Voraussetzungen für die Transfusion

Granulozytenpräparate enthalten einen recht hohen Anteil an Erythrozyten, daher ist wie bei der Erythrozytentransfusion eine ABO- und Rhesus-kompatible Gabe wichtig (■ Tabelle 71-4). Bei der Granulozytentransfusion sind für die Spenderauswahl die Kenntnis der Blutgruppe von Patient und potenziellem Spender, die Durchführung eines aktuellen Antikörpersuchtestes sowohl des Patienten als auch des potenziellen Spenders und eine Verträglichkeitstestung zwischen Patientenserum und Spendererythrozyten notwendig. Zu den im Rahmen der Spenderauswahl durchgeführten Untersuchungen gehört zudem ein **Lymphotoxizitätstest (LCT)** zwischen Patientenserum

■ Tabelle 71-4. AB0-kompatible Granulozytentransfusion

Patientenblutgruppe	0	A	B	AB
AB0-verträgliches Granulozytenkonzentrat	0	A,0	B,0	AB,A,B,0

und Spenderleukozyten. Das Labor, in dem die Testungen stattfinden, benötigt daher frühzeitig Blutproben des Patienten (Serum, bzw. EDTA-Blut).

Praxistipp
Der CMV-Status des Patienten ist bei der Spenderauswahl zu berücksichtigen!

Verträglichkeitstestung und LCT müssen im Rahmen jeder einzelnen Granulozytentransfusion wiederholt werden.

Anwendung

Anhand des jeder Konserve beiliegenden Verträglichkeitsprotokolls ist vor Transfusion durch den Arzt die Zuordnung des Granulozytenkonzentrats zu einem Patienten zu überprüfen. Vor der Transfusion ist eine Kurzbestimmung der AB0-Blutgruppe mit frisch entnommenem Patientenblut am Bett durchzuführen (**Bedside-Test**). Sie dient als letzte Sicherheit gegen Verwechslungen von Konserven und Patienten. Das Ergebnis ist in der Krankenakte zu dokumentieren.

Granulozytengabe sollten innerhalb von 6 h nach der Herstellung transfundiert worden sein; ggf. kann eine Lagerung bei 22 °C erfolgen. Als maximale Lagerungsdauer gilt derzeit 24 h. Die Gabe erfolgt über ein Standardtransfusionsgerät, niemals über einen Leukozytenfilter.

! Cave
Zur Vermeidung einer Graft-versus-Host Disease (GvHD) dürfen nur mit 30 Gy bestrahlte Granulozytenpräparate transfundiert werden!

■ Tabelle 71-5. Häufigste Nebenwirkungen nach der Gabe von Granulozyten

Nebenwirkung	Häufigkeit
Febrile Transfusionsreaktion	bis zu 30 %
Allergische Transfusionsreaktion	ca. 0,5 %
Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp	kann zum Tode des Patienten führen
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	geschätzte Häufigkeit: 1 : 5000, Letalität 5 %
Graft-versus-Host-Disease	Präparat vor Transfusion bestrahlen!

! Cave
Bei Patienten, die mit Amphotericin B behandelt werden, ist ein Abstand von 6 h zwischen der Transfusion und der Gabe von Amphotericin B einzuhalten, da die Transfusion von Granulozyten zu massiven pulmonalen Komplikationen des Patienten führen kann.

Blutprodukte als Arzneimittel unterliegen der **Chargendokumentationspflicht** (► Abschnitt 71.1.1).

Die Transfusionsgeschwindigkeit ist dem klinischen Zustand des Patienten anzupassen. Eine Geschwindigkeit von $1 \cdot 10^{10}$ Leukozyten/h sollte nicht überschritten werden.

Abgesehen von der klinischen Beurteilung der Wirksamkeit einer Granulozytentransfusion sollte eine Inkrementmessung der Granulozyten unmittelbar sowie 4–8 h nach Transfusion erfolgen.

Dosierung

Sinnvoll ist die Transfusion von Granulozyten nur dann, wenn sie mindestens 3-mal pro Woche erfolgt, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut des Patienten $> 500/\mu\text{l}$ beträgt.

Pro Transfusion sollten $1,5\text{--}3,5 \cdot 10^8$ Granulozyten/kgKG des Patienten übertragen werden.

Nebenwirkungen der Granulozytentransfusion

Zu Nebenwirkungen ► auch den Abschnitt: Transfusionsreaktionen und Risiken und Tabelle 71-5.

Die häufigste Nebenwirkung ist die **febrile nichthämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)** mit einer Häufigkeit von 30 %. Während normalerweise jedes Auftreten einer Transfusionsreaktion zum sofortigen Abbruch der Transfusion führen sollte, ist hier ein sorgfältiges Abwägen notwendig. Es gibt keinen kurzfristigen Ersatz für ein Granulozytenpräparat. Eine genaue Ermittlung der Patientensymptome ist notwendig, um eine FNHTR sicher von einer hämolytischen Transfusionsreaktion abgrenzen zu können. Das Fortsetzen einer Granulozytentransfusion im Fall des Auftretens einer FNHTR kann durchaus gerechtfertigt sein.

H

71.1.3 Transfusion von Thrombozyten

Grundlagen

Für die Thrombozytentransfusion werden heute in der Regel Thrombozytenkonzentrate (TK) aus **Vollblutspenden** oder Thrombozytenhochkonzentrate mittels **Apherese** hergestellt. TK aus Vollblutspenden kommen entweder gepoolt oder als Einzelpräparate zur Anwendung. Die Thrombozytenhochkonzentrate bieten gegenüber den TK aus Vollblut erhebliche Vorteile hinsichtlich der Sicherheit für den Patienten: für eine therapeutische Dosis werden Thrombozyten aus 4–6 Vollblutspenden benötigt, das äquivalente Apheresepräparat wird dagegen nur von 1 Spender gewonnen.

! **Damit haben die Thrombozyten-Apheresepräparate ein wesentlich geringeres Risiko sowohl für bakterielle als auch virusbedingte Infektionen.**

Ein Unterschied in der Rate der Alloimmunisierung gegen HLA-Antigene zwischen beiden Arten von Thrombozytenkonzentraten konnte nach Leukozytenreduktion nicht beobachtet werden.

Blutgruppenserologische Voraussetzungen für die Transfusion

Thrombozyten tragen an ihrer Oberfläche AB0-Merkmale, daher sollte die Auswahl der TK **blutgruppengleich im AB0-System** erfolgen. Im Notfall oder bei Versorgungsengpässen ist eine AB0-majorkompatible Gabe möglich (■ Tabelle 71-6).

Bei einer AB0-majorkompatiblen Transfusion kann die Minorunverträglichkeit des 0-Plasmas (enthält Anti-A und Anti-B) in Kauf genommen werden. Bei Erwachsenen ist bei der Gabe von bis zu 500 ml minorinkompatiblen TK keine klinische Symptomatik zu erwarten.

Eine serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) ist vor TK-Transfusion nicht erforderlich. Der AB0-Identitätstest ist nicht vorgeschrieben.

Der Rhesus-Faktor sollte nach Möglichkeit berücksichtigt werden, um eine Immunisierung Rh-negativer Patienten zu vermeiden. Mittels Apheresetechnik hergestellte Thrombozytenkonzentrate enthalten allerdings deutlich weniger als 0,4 ml Erythrozyten pro Einheit, sodass eine Anti-D-Bildung nur bei weniger als 8% der Rh-negativen Empfänger auftreten sollte, wenn sie mehr als 100 Einheiten erhalten haben. Bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Kindern kann eine Anti-D-Prophy-

■ **Tabelle 71-6.** AB0-kompatible Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK)

Patientenblutgruppe	0	A	B	AB
AB0-verträgliches TK	0	A,0	B,0	AB,A,B,0

laxe mit intravenöser Gabe von Anti-D erwogen werden, wenn Rh-negative Patienten im Notfall ein Rh-(D)-positives Thrombozytenkonzentrat erhalten haben. Die Immunisierungsprophylaxe sollte innerhalb der ersten 72 h mit einer Dosis von 300 µg i. v. Anti-D erfolgen (neutralisiert ca. 25–30 ml Erythrozyten).

Anwendung

Thrombozytenkonzentrate werden über ein Standardtransfusionsbesteck transfundiert.

Praxistipp

Inzwischen werden alle Thrombozytenkonzentrate leukozytendepletiert hergestellt; somit ist eine zusätzliche Bedside-Filtration über Leukozytenfilter nicht mehr erforderlich.

Da leukozytendepletierte Blutprodukte als äquivalent zu CMV-negativen Blutprodukten angesehen werden, ist eine anwenderbedingte Leukozytenreduktion auch bei CMV-ungetesteten oder sicher CMV-positiven Produkten nicht notwendig.

Beim Auftreten eines Refraktärzustandes nach Thrombozytengabe sollte der Patient auf Antikörper gegen HLA-Antigene der Klasse I und spezifische Thrombozytenantigene (HPA 1–5) serologisch untersucht werden. Beim Nachweis spezifischer Antikörper sollten möglichst serologisch verträgliche Präparate angewendet werden, um einen adäquaten Thrombozytenanstieg zu erzielen. Thrombozytenkonzentrate, die in geschlossenen Systemen hergestellt werden, dürfen in der Blutbank maximal 5 Tage bei 20–24 °C gelagert werden. Hierbei werden sie ständig bewegt, um eine Sedimentation der Thrombozyten zu vermeiden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit der Präparate nach einer Lagerung von mehr als 2 Tagen erheblich reduziert sein kann (bis zu 50%).

Bei einer Thrombozytopenie sollte immer auch an das Vorliegen einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT 2) gedacht werden. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten durch heparininduzierte Antikörper. Folge der Aktivierung sind Thrombozytopenie und vermehrte Thrombinbildung mit der Folge von Gefäßverschlüssen. Eine HIT 2 tritt bei Verwendung von unfraktioniertem Heparin 10-mal häufiger auf als bei Verwendung von niedermolekularem Heparin. Nach größeren Operationen und bei Schlaganfallpatienten beträgt das HIT-Risiko bis zu 3%. Die Mortalität der HIT 2 liegt bei 6–7%. Im Falle einer Thrombozytopenie durch eine HIT 2 ist die Gabe von Thrombozyten kontraindiziert!

! Cave

Auf keinen Fall dürfen TK im Kühlschrank zwischengelagert werden, da dies die Thrombozyten erheblich schädigt.

■ **Tabelle 71-7.** Häufigste Nebenwirkungen nach der Gabe von Thrombozytenkonzentraten

Nebenwirkung	Häufigkeit
Febrile Transfusionsreaktion	1:5
Milde allergische Transfusionsreaktion	1:33–1:333
Bakterielle Kontamination	1:900–1:100.000
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1:5000–1:7200, Letalität 5 %

Die Transfusion sollte in der Klinik unverzüglich über ein Standardtransfusionsbesteck erfolgen und nach 30 min abgeschlossen sein. Wegen der Lagerung bei Raumtemperatur ist an die größere Gefahr der bakteriellen Kontamination zu denken.

Dosierung

Die Dosierung der TK sollte so gewählt werden, dass mindestens $3\text{--}4 \cdot 10^{11}$ Thrombozyten übertragen werden. Bei normalem Verbrauch sollte die Substitution eines Apherese- bzw. eines Pool-TK zu einem Thrombozytenanstieg von $30.000\text{--}50.000/\mu\text{l}$ (Patient mit 70 kgKG) führen.

Eine **Kontrolle des Thrombozytenanstiegs** ist 1 h und 24 h nach Transfusion durchzuführen, um mögliche Refraktärzustände („Nichtanstieg“) frühzeitig zu erkennen.

Nebenwirkungen der Thrombozytentransfusion

Zu Nebenwirkungen ► auch den Abschnitt: Transfusionsreaktionen und Risiken und ■ Tabelle 71-7.

Bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten kann eine **Alloimmunisierung gegen verschiedene thrombozytäre und HLA-Antigene** auftreten mit Ausbleiben adäquater Plättcheninkremente nach Transfusion. Das Risiko einer HLA-Alloimmunisierung wird durch die Verwendung leukozytenarmer Thrombozytenpräparate deutlich verringert.

71.1.4 Transfusion von Frischplasmen

Grundlagen

Frischplasma kann aus einer Vollblutspende durch Fraktionierung oder durch Plasmapherese von Einzelspendern gewonnen werden. Es ist als **gefrorenes Frischplasma (GFP)** bei -30 °C bis zu 1 Jahr lagerungsfähig. Im deutschen Sprachraum wird häufig auch die englische Bezeichnung FFP (fresh frozen plasma) benutzt. GFP enthält alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren und deren Inaktivatoren, wobei 1 GFP etwa 200–250 IU jedes Gerinnungsfaktors enthält. Die Gabe von Frischplasma ist, ebenso wie die von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, **chargendokumentationspflichtig**. Neben Quarantäneplasma von Einzelspendern wird auch ge-

pooltes, virusinaktiviertes Plasma angeboten. Virusinaktiviertes Plasma wird aus bis zu 1000 Spenden hergestellt. Hierbei kann v. a. die Kontamination mit hüllenlosen Viren ein Problem darstellen (► Abschnitt „Transfusionsreaktionen und Risiken“).

Es gibt nur wenige gesicherte Indikationen für die Gabe von Frischplasma. Zu den klinisch begründeten **Indikationen** gehören die Verlust- und/oder Verdünnungs-koagulopathie, die Substitution bei Faktor-V- und Faktor-XI-Mangel, die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und die Austauschtransfusion.

! Cave

Kontraindiziert ist GFP als Volumen-, Albumin- oder Eiweißersatz, zur parenteralen Ernährung und zur Substitution von Immunglobulinen.

Blutgruppenserologische Voraussetzungen für die Transfusion

Plasma muss ebenfalls AB0-kompatibel transfundiert werden (■ Tabelle 71-8). Bei der Kompatibilität von Plasmen sind die im Produkt vorhandenen Isoagglutinine (Anti-A, Anti-B) entscheidend. Plasma von AB-Spendern kann Empfängern jeder Blutgruppe transfundiert werden.

Eine serologische Verträglichkeitstestung (Kreuzprobe) ist für Plasma nicht vorgeschrieben, ein Bedside-Test muss nicht erfolgen.

Die akzidentelle Transfusion eines nichtkompatiblen Plasmas bleibt in der Regel ohne schwerwiegende Folgen, da eine Immunsierung des Empfängers nicht auftritt und die im Plasma enthaltenen Isoagglutinine des Spenders im Empfängerorganismus stark verdünnt werden. Hämolytische Transfusionsreaktionen sind jedoch in Einzelfällen möglich.

■ **Tabelle 71-8.** AB0-kompatible Plasmatransfusion

Patientenblutgruppe	0	A	B	AB
AB0-verträgliches Plasma	0, A, B, AB	A, AB	B, AB	AB

■ **Tabelle 71-9.** Häufigste Nebenwirkungen nach der Gabe von Frischplasma

Nebenwirkung	Häufigkeit
Allergische Transfusionsreaktion	ca. 4%
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1:5000–1:7200, Letalität 5%

Anwendung

Das tiefgefrorene Präparat sollte möglichst schnell und standardisiert bei 37 °C aufgetaut werden, am besten mittels eines **speziellen Plasmaauftauferätes**. Da GFP labile Gerinnungsfaktoren enthält, sollte die Transfusion sofort nach dem Auftauen erfolgen. Die Beutel müssen vor Transfusion auf Dichtigkeit und ggf. auf Gerinnsel kontrolliert werden. Die Transfusion erfolgt über ein Standardtransfusionsbesteck.

Dosierung

Bei der GFP-Gabe ist auf eine ausreichende Dosierung zu achten, um überhaupt eine therapeutische Wirkung zu erzielen. Beim Erwachsenen sind initial mindestens 3–4 GFP-Einheiten erforderlich, um eine messbare Anhebung der Gerinnungsfaktoren zu bewirken.

1 ml GFP/kg KG = Faktoren- und Inaktivatoren ↑ von 1–2%

Nebenwirkungen der Plasmatransfusion

Zu Nebenwirkungen ► auch den Abschnitt: Transfusionsreaktionen und Risiken und ■ Tabelle 71-9.

Hier sind v.a. die Volumenbelastung, die Citratintoxikation und anaphylaktoide Reaktionen auf spezifische Plasmabestandteile zu bedenken. Daneben kann auch die transfusionsinduzierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI-Syndrom) durch granulozytenspezifische Antikörper oder HLA-Antikörper des Spenders eine Rolle spielen.

71.1.5 Transfusion von Plasmaderivaten

Aus gepoolten Frischplasmen können durch unterschiedliche industrielle Verfahren (alkoholische Fällung, Ionenaustauschchromatographie u. a.) verschiedene Faktorenpräparate (z. B. PPSB, Faktor VIII, AT III u. a.) hergestellt werden. Einzelne Plasmaderivate werden zusätzlich auch gentechnisch hergestellt.

Bei dem Poolen von Spenderplasmen zur Herstellung von Plasmaderivaten werden in der Regel mehrere 1000 Spenderplasmen zusammengeführt. Um die Sicherheit der Plasmaderivate zu erhöhen, werden die Plasmapools zusätzlich zu den anderen Sicherheitsmaßnahmen wie Spenderauswahl und Testung auf Infektionsmarker einem oder kombinierten **Virusinaktivierungsverfahren** unterzogen. Zu den hierbei üblichen Verfahren gehören u. a.:

- Trockenerhitzung bei 80 °C über 72 h
- Pasteurisierung bei 60 °C über 10 h

- Dampfbehandlung bei 60 °C über 10 h (bei 1160 mbar)
- Erhitzung in Suspension (n-Haptan) bei 60 °C über 20 h
- Solvent-Detergent-Verfahren
- Nanofiltration

Entscheidend für die Gabe von Plasmaderivaten ist der gezielte Einsatz – d.h., der Faktor, der dem Patienten fehlt, wird ersetzt (■ Tabelle 71-10).

! **Für Plasmaderivate gilt die patienten- und chargenbezogene Dokumentationspflicht nach dem Transfusionsgesetz!**

71.2 Spezielle Behandlungsverfahren von Blutprodukten

Waschen und Bestrahlen von Blutpräparaten können infektiöse und immunmodulierende Eigenschaften insbesondere von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten erheblich reduzieren.

Waschen

Durch das mehrmalige Waschen von Blutkonserven mit isotonischer Lösung und anschließender Resuspension in isotoner Kochsalzlösung oder Additivlösung werden die Plasmaproteine aus der Konserve entfernt. Um eine bakterielle Kontamination des Produkts durch eine Eröffnung des Beutelsystems zu verhindern, werden die Waschvorgänge im funktionell geschlossenen System oder unter Anwendung aseptischer Bedingungen durchgeführt.

Das Waschen von Blutkonserven hat praktisch nur noch bei nachgewiesener **allergischer Reaktion auf Plasmabestandteile** klinische Bedeutung. Insbesondere bei nachgewiesenem angeborenem IgA-Mangel oder bei Nachweis klinisch relevanter Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine kann das Waschen von Erythrozyten in Erwägung gezogen werden.

Je nach Art der Herstellung ist die Lagerdauer von gewaschenen Blutprodukten (stark) verkürzt. Die Lagerungszeit entsprechend den Angaben des Herstellers ist zu beachten!

■ Tabelle 71-10. Übersicht über die in Deutschland erhältlichen Plasmaderivate (► Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer)

Plasmaderivate	Herstellung	Indikation	Wirksamer Bestandteil
Humanalbumin	alkoholische Fällung	Hypovolämie Hypoalbuminämie (KOD ↓) Plasmaaustausch	> 95 % Albumin isoonkotische Präparate (4–5%) hyperonkotische Präparate (20–25 %)
PPSB (Faktor II, VII, IX, X)	Ionenaustauschchromatographie in Kombination mit Fällungsverfahren	nachgewiesener Mangel der Faktoren II, VII, IX und X	Proenzyme des Prothrombin-komplexes sowie Protein C und Protein S, Protein Z
Protein-C-Konzentrat	Ionenaustauschchromatographie	derzeit nur zugelassen für Patienten mit schwerem kongenitalen Protein C-Mangel zur Behandlung der Purpura fulminans bei Cumarin-induzierten Hautnekrosen sowie zur Kurzzeitprophylaxe vor Operationen sowie in Verbindung oder als Ersatz einer Cumarintherapie	nicht aktiviertes Protein C (sowie Humanalbumin zur Stabilisierung)
Faktor-VII-Konzentrat	Ionenaustauschchromatographie in Kombination mit Fällungsverfahren	angeborener Faktor-VII-Mangel	Prokonvertin
Faktor-VIII-Konzentrate	Ionenaustauschchromatographie oder Fällungsverfahren; rekombinante Präparate	schwere und mittelschwere Hämophilie A erworbene Hemmkörperhämophilie gegen Faktor VIII	Faktor VIII:C
Faktor-VIII-/Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate	Ionenaustauschchromatographie oder Fällungsverfahren	Von-Willebrand-Syndrom Typ 2 und 3 bedrohliche Blutungen bei Von-Willebrand-Syndrom Typ 1	Faktor VIII sowie Von-Willebrand-Faktor (hochmolekulare Multimere)
Faktor-IX-Konzentrate	Chromatographieverfahren rekombinante Präparate	Hämophilie B	Faktor IX
Aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate	Ionenaustauschchromatographie in Kombination mit Fällungsverfahren	Patienten mit Hemmkörpern gegen Faktor VIII	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)
Fibrinogen-/Faktor-XIII-Konzentrate	Fraktionierung nach Cohn/Oncley	bei nachgewiesenem Faktor-XIII- oder Fibrinogenmangel Blutstillung hämorrhagische Dysfibrinogenämien Verhütung von Blutungen Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen	Humanfibrinogen Humanalbumin als Stabilisator Faktor XIII (Faktor XIII A und Faktor XIII B, sowie Humanalbumin und Glucose)

■ **Tabelle 71-10** (Fortsetzung)

Plasmaderivate	Herstellung	Indikation	Wirksamer Bestandteil
Fibrinkleber	Fraktionierung nach Cohn/Oncley	Verbesserung der lokalen Blutstillung Fixierung von Transplantaten Kleben von Nervenenden u. Ä.	Humanfibrinogen, humanes Thrombin, humaner Faktor XIII, Rinderaporinin und CaCl ₂
Antithrombin	Chromatographieverfahren	Optimierung einer Heparintherapie Vermeidung von Thromboembolien bei erhöhtem Thromboembolierisiko (z. B. Hüftgelenkarthroplastik) in der Nachgeburtsphase bei Neugeborenen mit angeborenem Mangel zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen	humanes Antithrombin
C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat	Adsorption und Ionenaustauschchromatographie	Therapie des akuten Schubes/ Prophylaxe vor Operationen bei: hereditärem Angioödem Typ I und II erworbenem Angioödem Typ I und II	menschlicher C1-Esterase-Inhibitor
Humane Immunglobuline	Herstellung aus Plasmapool selektierter Spender	Erkrankungsprophylaxe primäres oder sekundäres Antikörpermangelsyndrom	verschiedenste spezifische Antikörper
Rekombinanter Faktor VII a	Proteinsynthese in Zellkulturen Aufreinigung durch Chromatographie Virusinaktivierung Lyophilisierung	Blutungen und Prävention schwerer Blutungen bei chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX	R FVII a
Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C	Proteinsynthese in Zellkulturen Aufreinigung durch Chromatographie Aktivierung durch Thrombin	Unterstützend bei der Behandlung Erwachsener mit schwerer Sepsis mit multiplen Organversagen	Drotrecogin alfa (aktiviert)

Bestrahlen

Das Bestrahlen von Blutkonserven mit 25–30 Gy wird zur Verhütung der seltenen **transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Disease** (tGvHD) vorgenommen. Speziell bei Patienten mit gestörter Immunfunktion können proliferationsfähige Lymphozyten des Spenders aufgrund ähnlicher HLA-Antigenmuster überleben und zur tGvHD

führen. Die Bestrahlung ist auch immer dann indiziert, wenn in seltenen Fällen eine gerichtete Blutspende im Familienkreis notwendig wird oder der Patient Thrombozytenkonzentrate von HLA-kompatiblen Spendern erhält. Eine Ausnahme stellen die Knochenmarks- und Stammzellpräparate dar, die auf keinen Fall bestrahlt werden dürfen.

71.3 Transfusionsreaktionen und Risiken

Sie sind zusammengefasst in **■** Tabelle 71-11 dargestellt.

Hämolytische Sofortreaktion

Hämolytische Reaktionen vom Soforttyp sind selten und werden in der Regel im Zusammenhang mit **AB0-inkompatiblen Transfusionen** beobachtet, deren häufigste Ursache die Verwechslung von EK am Patientenbett ist. Das Risiko für eine tödliche hämolytische Transfusionsreaktion dürfte bei etwa 1:600.000 liegen. Der AB0-Transfusionszwischenfall zählt zu den gefährlichsten akuten Reaktionen nach Erythrozytengabe und erfordert die unverzügliche intensivmedizinische Behandlung und Überwachung des Patienten.

! Cave

Wenn der Verdacht auf eine AB0-Verwechslung besteht, ist es aus forensischen und medizinischen Gründen unerlässlich, dass Spender- und Empfängerblut blutgruppenserologisch nachuntersucht werden und der verdächtige Transfusionsbeutel sichergestellt wird. Entsprechende gesetzliche Meldepflichten nach dem Transfusionsgesetz sind zu beachten.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

Verzögerte hämolytische Reaktionen sind häufig ebenfalls **antikörpervermittelt**. Sie sind meist Ausdruck einer

sekundären Immunantwort, bei der ein früher gebildeter und jetzt unter die Nachweisgrenze abgefallener Antikörper durch eine erneute Transfusion provoziert wird.

! Cave

Auch eine negative Kreuzprobe kann eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion zur Folge haben.

Primäre Immunisierungen mit klinischer Symptomatik sind dagegen selten. Häufig sind die Antikörper nicht in der Lage, Komplement zu aktivieren. Die Ursachen für die Auslösung der Hämolyse sind ebenso wie die genauen Pathomechanismen der Zellzerstörung noch weitgehend ungeklärt, insbesondere wenn es sich um nichtkomplementaktivierende Antikörper handelt. Wahrscheinlich sind Antikörper gegen Antigene aller Blutgruppensysteme in der Lage, verzögerte hämolytische Reaktionen auszulösen.

Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen

Kommt es während der Bluttransfusion zu einem Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1 °C ohne Zeichen einer Hämolyse und hat der Temperaturanstieg keine andere Ursache, spricht man von einer febrilen nichthämolytischen Transfusionsreaktion (FNHTR).

Ursachen für febrile nichthämolytische Reaktionen können **Antikörper gegen HLA-Merkmale oder leukozytäre Antigene** sein. Häufig können jedoch bei febrilen

■ **Tabelle 71-11.** Transfusionsreaktionen (TR) und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen und ihre Ursachen

Klinisches Bild	Ursache
<i>Immunologische Ursachen</i>	
Hämolytische TR	Alloantikörper gegen Erythrozyten
Febrile, nichthämolytische TR	Alloantikörper gegen Lymphozyten, Granulozyten, Thrombozyten
Posttransfusionspurpura	kreuzreagierende Alloantikörper gegen Thrombozyten
Allergische TR	Alloantikörper gegen Plasmaproteine, Reaktion gegen andere Plasmabestandteile
Graft-versus-Host-Disease	immunkompetente Spenderlymphozyten
Lungeninfiltrate (TRALI)	Alloantikörper gegen Granulozyten (im Spenderplasma)
<i>Nichtimmunologische Ursachen</i>	
Bakterielle Kontamination	Endo- und Exotoxin
Hypervolämie	Volumenüberlastung
Hämolyse	hyper- und hypotone Lösungen, Druck, Strömungswiderstände
Hämosiderose	Akkumulation von Eisen
Allergische Reaktion gegen Behälterbestandteile	z. B. Weichmacher in Kunststoffen

Reaktionen keine Antikörper nachgewiesen werden. Neuere Studien belegen, dass **Zytokine aus den Leukozyten** im Blutpräparat während der Lagerung freigesetzt werden. Den Zytokinen wird eine wichtige ätiologische Bedeutung für eine febrile Transfusionsreaktion zugeschrieben.

Praxistipp

Bei einer febrilen Reaktion sollte die Transfusion unterbrochen werden. Hämolytische oder septische Reaktionen müssen sicher ausgeschlossen werden.

Bei Vorliegen von zellspezifischen Antikörpern sollten speziell ausgetestete Blutpräparate verwendet werden (Thrombozytenhochkonzentrate, ggf. HLA- oder thrombozytenantigenkompatibel, ► oben).

Posttransfusionspurpura

Die Posttransfusionspurpura (PTP) ist eine sehr seltene, jedoch gefährliche transfusionsassoziierte Reaktion. Sie wird durch **Alloantikörper** verursacht, die **gegen thrombozytenspezifische Antigene** gerichtet sind. Obwohl die Antikörper zunächst gegen transfundierte Fremdanigene gebildet werden, führen sie aufgrund einer Kreuzreaktivität zur Zerstörung von patienteneigenen Thrombozyten. Der häufigste Alloantikörper ist Anti-HPA-(**Human-Platelet-Antigen**-)1a (Alte Bezeichnungen: Anti-Zw^a, -Pl^{A1}). Antikörper gegen andere plättchenspezifische Antigene sind weitaus seltener. HLA-Antikörper scheinen ätiologisch keine Bedeutung zu haben.

Von der Erkrankung sind in mehr als 90 % der Fälle Frauen betroffen. Etwa 5–10 Tage nach Transfusion von plättchenhaltigen Blutprodukten kommt es zu einem Abfall der Thrombozyten, der klinisch mit starker Blutungsneigung verbunden sein und lebensbedrohliche Ausmaße annehmen kann. Diagnostisch lassen sich thrombozytenspezifische Alloantikörper nachweisen, häufig kombiniert mit HLA-Antikörpern.

In vielen Fällen wurden gute therapeutische Erfolge mit i.v. verabreichtem IgG erzielt. Andere Maßnahmen (Corticosteroide, Plasmapheresen) haben keine gesicherte Wirkung. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten muss als eher ungünstig angesehen werden, da hierdurch weiteres Antigen zugeführt wird und sich damit Verlauf und Dauer der Erkrankung möglicherweise verschlechtern. Dies gilt auch für die Zufuhr HPA-kompatibler Plättchenpräparate.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) gehört zu den eher seltenen immunologisch ausgelösten Transfusionsreaktionen. Klinisch weist sie Ähnlichkeiten zum „Adult Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) auf. In den USA steht die TRALI in der Häufigkeit

der transfusionsassoziierten Todesfälle an 2. Stelle hinter den hämolytischen Reaktionen.

Ätiologisch wird eine TRALI durch **Granulozyten- oder HLA-Antikörper im Spenderplasma** oder Empfänger Serum verursacht.

Klinisch kommt es meist innerhalb von 2–6 h nach Transfusion zur Entwicklung von Dyspnoe, Husten und gesteigerter Atemfrequenz mit Temperaturerhöhung oder Fieber. Radiologisch sind bei schweren Formen Lungeninfiltrate nachweisbar. Das im akuten Verlauf auftretende Lungenödem macht etwa 70 % der Patienten beatmungspflichtig. Die Letalität liegt mit etwa 5 % wesentlich niedriger als beim ARDS. Bei den Betroffenen gelingt es häufig, Antikörper gegen Granulozyten nachzuweisen, womit die Diagnose einer TRALI gesichert werden kann.

Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Disease (tGvHD)

Die transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Disease (tGvHD) entsteht durch eine starke **Vermehrung immunkompetenter Spenderlymphozyten im Empfängerorganismus**. Ätiologisch spielen neben immungenetischen Übereinstimmungen im HLA-System von Spender und Empfänger erworbene oder angeborene Immundefekte eine wichtige Rolle in der Pathogenese dieses schweren, mit hoher Letalität verlaufenden Krankheitsbildes. Für eine tGvHD besonders empfänglich sind insbesondere Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefunktionsstörungen, z.B. Frühgeborene, Organempfänger, Patienten unter Chemotherapie, Empfänger von Verwandtenblutspenden oder Patienten unter immunsuppressiver Therapie. Durch Bestrahlung der Blutkomponenten (Dosis 25–30 Gy, ► Abschnitt 71.2) ist eine sichere Prophylaxe zur Verhütung der tGvHD möglich. Die speziellen Indikationen zur Bestrahlung von Blutpräparaten sind in ► Übersicht 71-2 aufgeführt.

Übersicht 71-2

Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutkomponenten

- vor und nach Knochenmark-/Stammzelltransplantation
- kongenitale Immundefekte (v.a.T-Zell-Funktion)
- Transfusionen bei Neugeborenen
- intrauterine Transfusionen
- hämatologische Malignome
- solide Tumoren
- Familien- oder Blutsverwandtenspende
- HLA-angeglichene Blutkomponenten
- immunsuppressive Therapie
- Chemotherapie
- Ganzkörperbestrahlung

Allergische Transfusionsreaktion

Die allergische Transfusionsreaktion entsteht in erster Linie nach Gabe von **plasmahaltigen Blutprodukten** aufgrund einer Unverträglichkeit des Empfängers gegen spezielle Plasmasubstanzen. Im transfundierten Blutplasma finden sich ebenfalls Alloantigene, gegen die sich ein Empfänger sensibilisieren kann. Eine typische Ursache für allergische Transfusionsreaktionen ist der **angeborene IgA-Mangel** mit einer Häufigkeit von etwa 1:700. Patienten mit nachgewiesenem IgA-Mangel müssen IgA-freie Blutprodukte erhalten, sofern die Reaktionen medikamentös nicht zu beherrschen sind. Auch andere Substanzen, insbesondere Medikamente, können zu einer Sensibilisierung führen. Die schwerste Form der allergischen Reaktion ist dabei die anaphylaktische Transfusionsreaktion. Sie beginnt schlagartig nach Einleitung der Transfusion. Neben der allergischen Transfusionsreaktion gegen die einzelnen Blutbestandteile können auch allergische Reaktionen gegen das **Blutbeutelmaterial** auftreten. Insbesondere Weichmacher, die während der Lagerung aus dem Beutelmaterial in das Blutpräparat diffundieren, können allergische Symptome auslösen.

Bakterielle Kontamination

Bakterielle Kontaminationen kommen bei fachgerechter Lagerung und Anwendung der Blutpräparate nur noch äußerst selten vor (Risiko etwa 1:1 Mio.). Klinisch bedeutsam für die Erythrozytentransfusion sind v. a. Kontaminationen mit gramnegativen Keimen (*Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Yersinia*). Dagegen findet man in Thrombozytenkonzentraten eher bakterielle Kontaminationen mit grampositiven Keimen (*Staphylokokken*), vermutlich begünstigt durch die Lagerung der Präparate bei Raumtemperatur.

Virusinfektionen

Zu den transfusionsmedizinisch wichtigen Viruserkrankungen gehören aufgrund ihrer schweren Krankheitsverläufe die Infektion mit HIV-1 und HIV-2, Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV).

Das derzeitige Risiko für Virusübertragungen wird in den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten der Bundesärztekammer mit $<1:10^6$ für HIV und HCV und mit $1:10^5$ – $1:10^6$ für HBV angegeben.

HIV-1,-2

Seit Oktober 1985 ist die Durchführung des HIV-Antikörper-Tests vorgeschrieben. Damit konnte das Risiko einer HIV-Infektion schlagartig verringert werden. In den Jahren zuvor war als Schutzmaßnahme nur der Ausschluss bekannter Risikogruppen von der Blutspende möglich. Dies führte in Deutschland vor 1985 wahrscheinlich zu mehr als 160 HIV-Infektionen durch Blutkonserven. Besonders tragisch war die HIV-Infektion von mehr als 50 % der auf ständige Substitution mit Gerinnungsfaktoren angewiesenen Hämophilen. Sie wurde v. a.

durch importiertes Plasma und Gerinnungsfaktoren verursacht.

Seit Einführung des HIV-Antikörper-Tests sind in Deutschland bei etwa 38 Mio. Blutübertragungen und Verwendung von weiteren Millionen Gerinnungspräparaten im Zeitraum von 9 Jahren nur 23 transfusionsassoziierte Infektionen mit dem HI-Virus bekannt geworden. Das entspricht einem Durchschnittsrisiko einer HIV-Infektion von 1:1,5 Mio. Transfusionen. Diese Infektionsfälle lassen sich zum größten Teil durch die immer noch unvermeidbare **diagnostische Lücke** (11–22 Tage) zwischen Virämie und Antikörperproduktion beim Blutspender sowie durch eine HIV-kontaminierte Charge Prothrombinkomplex (11 HIV-Fälle) aus dem Jahre 1990 erklären. Zwei HIV-Fälle wurden 1993 durch möglicherweise nicht korrekt getestete Frischplasmapräparate verursacht.

Hepatitis B

Mit Einführung des virusspezifischen HBs-Antigen-Tests stand 1970 erstmals ein serologisches Nachweisverfahren zur Verfügung, das mit relativ hoher Spezifität und Sensitivität HBV-infizierte Blutkonserven aufdeckte. Durch zwischenzeitliche Weiterentwicklung können HBs-Antigen-Tests heute weniger als 0,5 ng/ml Antigen im Serum nachweisen. Trotz dieser extremen Empfindlichkeit werden nicht alle potenziell infektiösen Spender entdeckt. In der Literatur werden sog. **Low-Level-Carrier** beschrieben, die vermutlich noch durch geringste Viruskonzentrationen in der Blutspende Hepatitis-B-Infektionen übertragen können. Außerdem gibt es auch für die Hepatitis-B-Infektion nach Eintritt des Virus in den Organismus ein diagnostische Fenster von ca. 1–7 Wochen. Die Durchsuchung von Erstblutspendern mit dem Hepatitis-B-Antigen liegt in Deutschland bei etwa 0,3 %.

Hepatitis C

Nach Einführung des HBs-Antigen-Tests zeigte sich, dass nur etwa 10 % der Posttransfusionshepatitiden durch das Hepatitis-B-Virus übertragen wurden. Die meisten Fälle waren Non-A-Non-B-Hepatitis (NANBH). Seit 1988 ist bekannt, dass der wichtigste Erreger der NANBH das Hepatitis-C-Virus ist. Anti-HCV-Tests stehen seit 1990 zur Verfügung; Die heute verfügbaren HCV-Tests der 3. Generation weisen durch Verwendung eines breiten Antigenpektrums (Core, Hülle, nichtstrukturelle Antigene) eine noch größere Sensitivität auf. Seit dem 01.04.1999 ist zusätzlich zur serologischen Untersuchung des Spenders ein direkter Test des Spenderblutes auf Viruspartikel durch Nukleinsäureamplifikationstechniken (z. B. PCR) vorgeschrieben. Diese Maßnahme soll das diagnostische Fenster verkleinern und das derzeitige Risiko einer HCV-Infektion nochmals annähernd halbieren.

Die transfusionsmedizinische Bedeutung der Hepatitis C als Risikofaktor zeigt sich auch am klinischen Verlauf: 40–60 % der Hepatitis-C-Fälle werden chronisch und können zu Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führen.

Hepatitis G

Das Hepatitis-G-Virus (HGV) ist mit Blutprodukten übertragbar. Die Durchseuchung liegt bei 1–29% der Spender. Über die klinische Bedeutung einer HGV-Infektion herrscht jedoch noch Unklarheit. Epidemiologische und kürzlich veröffentlichte klinische Daten sprechen nicht für eine ätiologische Bedeutung dieses Erregers für die Entwicklung transfusionsassoziiierter Hepatitiden.

Zytomegalievirus

Die Gefahr einer Übertragung der Zytomegalieviren durch zelluläre Blutpräparate besteht bei CMV-negativen Patienten mit gestörter Immundefunktion. In diese Patientengruppe gehören insbesondere Frühgeborene, Patienten nach Organtransplantation (Niere, Leber, Herz, hämatopoetische Stammzellen), CMV-negative schwangere Frauen, CMV-negative, HIV-infizierte Patienten, Patienten mit Immundefekt und Feten. Diese Patienten sollten Anti-CMV-negative oder leukozytendepletierte zelluläre Blutpräparate erhalten. Die Arbeit von Nichols et al. (2003) gibt Hinweise darauf, dass bei besonders gefährdeten Patientengruppen die Versorgung mit Anti-CMV-negativen Blutprodukten derjenigen mit leukozytendepletierter Produktion vorzuziehen ist. Da seit Oktober 2001 alle zellulären Blutpräparate in Deutschland leukozytendepletiert hergestellt werden, stellt die Versorgung dieser Patienten kein Problem mehr da. Als **medikamentöse CMV-Prophylaxe** bei den Risikopatienten wird derzeit die Gabe von antiviral wirksamen Substanzen wie Ganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet-Natrium und ggf. i.v.-Immunglobulin diskutiert. Die Studienergebnisse bei CMV-negativen Organempfängern sprechen für eine hohe Wirksamkeit dieser Maßnahme.

Weitere Erreger

Auf weitere Viren werden Blutspender in der Regel nicht getestet. Als zusätzlicher Beitrag zur Sicherheit bleibt nur der Ausschluss von Spendern mit unklaren anamnestischen Angaben und mit akuten Krankheitssymptomen. In den letzten Jahren wurde ganz vereinzelt über die Übertragung von **Hepatitis-A-Virus** und **Parvovirus B19** berichtet. Wegen der hohen Durchseuchung (bis zu 60%) ist eine Bereitstellung von Parvovirus-B19-negativen Blutpräparaten nicht einfach möglich. Darüber hinaus stellt der Erreger der harmlosen „Ringelröteln“ nur für einen kleinen Prozentsatz der Patienten eine wirkliche Gefährdung dar.

Risikogruppen für eine Parvovirus B19-Infektion sind z. B. Schwangere im 1. Trimenon und immuninkompetente Patienten wie HIV-Infizierte und Patienten nach Hochdosischemotherapie. Diese Patienten können auch heute schon durch entsprechende Auswahl der Blutpräparate geschützt werden, z. B. nur Einzelspenderpräparate

oder Plasmen von Anti-Parvovirus-B19-positiven Spendern. Möglicherweise können Anti-Parvovirus-B-19-positiv Blutspenden auch neutralisierende Antikörper übertragen, die eine Infektion verhindern bzw. mildern.

Auch die Übertragung von **Prionenkrankheiten**, z. B. der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (nCJD), durch Blutderivate ist denkbar. Derzeit wird eine Übertragung dieser Krankheit durch Blutprodukte auf den Menschen diskutiert. Erkenntnisse über die neue Variante der CJD sollten sorgfältig beobachtet werden, um neue Risikopotenziale frühzeitig zu erkennen.

Aktuelle Risikoeinschätzungen zur Übertragung von Krankheitserregern durch Blutprodukte findet man auf den Internetseiten des Robert-Koch-Instituts (RKI) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI).

Hypervolämie

Werden in zu kurzer Zeit zu große Mengen von Blutprodukten transfundiert, kann es zur Volumenüberlastung des Kreislaufs kommen. Herzinsuffizienz, Hypertonie und Lungenödem können die Folgen sein. Daher sollten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen Blutpräparate, insbesondere Erythrozytenkonzentrate, möglichst langsam transfundiert werden (Richtwert ca. 1 ml/kgKG/h).

Nichtimmunologisch bedingte Hämolyse

Durch Überwärmung oder Unterkühlung von Erythrozytenkonzentraten oder durch gleichzeitige Infusion mit hyper- oder hypotonen Lösungen (z. B. Glucose- oder Ringer-Lösung) können die roten Blutzellen hämolysieren. Zur Erwärmung von Blutkonserven sind spezielle Blutwärmegeräte zu verwenden. Die gleichzeitige Gabe von Blut und Infusionslösungen bzw. Medikamenten über einen gemeinsamen Venenzugang ist nicht zulässig.

! Cave

Patienten, die hämolysiertes Blut erhalten haben, sollten bezüglich des Elektrolythaushalts (Kalium) und der Gerinnungsparameter engmaschig überwacht werden.

Hämosiderose

Eine Transfusionshämosiderose kann nach Transfusion von mehr als ca. 100 Erythrozytenkonzentraten entstehen (grober Richtwert). Ein Erythrozytenkonzentrat enthält etwa 200–300 mg Eisen. Durch Ausscheidung geht dagegen täglich nur etwa 1 mg Eisen verloren. Durch Eisenablagerungen kann es zu Gewebe- und Organschädigungen kommen. Betroffen sind überwiegend Patienten mit chronischer Transfusionsbedürftigkeit über längere Zeiträume (z. B. aplastischer Anämie, Thalassämie).

Leitlinien – Adressen – Tipps**Leitlinien**

Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2001) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten, 2. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut (2000) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2001) Neuformulierungen und Kommentare 2001 zu den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) 2000. Dtsch Ärztebl 46: B 2610–B2611

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Bekanntmachungen (2002) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten. Revision 2002. Dtsch. Ärztebl 99: A 3359–3362

Internetadressen

www.rki.de/GESUND/AKBLUT/BLUT.HTM
www.dgti.de
www.pei.de
www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Leitidx/

Literatur

- Arbeitskreis Blut: Parvovirus B 19. Stellungnahme S3 vom 2. 12. 1998. Abrufbar unter: www.rki.de/GESUND/AKBLUT/BLUT.HTM
- Bowden RA, Meyers JD (1990) Prophylaxis of cytomegalovirus infection. *Semin Hematol* 2 (Suppl 1): 17–21
- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L et al. (1995) A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 86: 3598–3603
- Bux J, Cassens U, Duchscherer M, Eichler H, Haas C, Haustein B, Moog R, Wiesneth M (2001) Preliminary results of the multicenter study „treatment of blood donors with recombinant G-CSF for granulocyte apheresis“. *Inus Ther Transfus Med* 28 (Sonderheft 1): 18
- Bux J, Mueller-Eckhardt C (1993) Leitlinien für die Substitutionstherapie mit Thrombozyten. *Dtsch Med Wochenschr* 118: 1367–1370
- Bux J, Hoch J, Bindl L, Müller A, Mueller-Eckhardt C (1994) Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz. Diagnosesicherung durch den Nachweis granulozytärer Antikörper. *Dtsch Med Wochenschr* 119: 19–24
- Caspari G, Alpen U, Greinacher A (2001) Transfusion to the wrong patient likely to be most important transfusion risk. *Infusionsther Transfusionsmed* 28 (Sonderheft 1): V 29.1
- Consensus Conference (1985) Fresh Frozen Plasma, Indications and Risks. *JAMA* 253:551–553
- Consensus Conference (1987) Platelet transfusion therapy. *JAMA* 257: 1777–1780
- Consensus Statement on red cell transfusion (1994) *Br J Anaesth* 73: 857–859
- Davenport RD, Kunkel SL (1994) Cytokine roles in hemolytic and non-hemolytic transfusion reactions. *Transfusion Med Rev* 8: 157–168
- Grassi M, Mammarella A, Sagliaschi G, Granati L, Musca A, Traditi F, Pezzella M (2001) Persistent hepatitis G virus (HGV) infection in chronic hemodialysis patients and non-B, non-C chronic hepatitis. *Clin Chem Lab Med* 39:956–960
- Greinacher A, Lubenow N, Hinz P, Ekkernkamp A (2003) Heparin induzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Ärztebl* 100: A2220–2229
- Halasz R, Weiland O, Sallberg M (2001) GB virus C/hepatitis G virus. *Scand J Infect Dis* 33: 572–580
- Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Folsch UR, Schmidt WE (2002) Prevalence of and risk factors for hepatitis G (HGV) infection in haemodialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 17: 271–275
- Hoffmeister KM, Felbinger TW, Falet H, Denis CV, Bergmeier W, Mayadas TN, von Andrian UH, Wagner DD, Stossel TP, Hartwig JH (2003) The clearance mechanism of chilled blood platelets. *Cell* 112: 87–97
- Jacobs RJ, Palavecino E, Yomtovian R (2001) Don't bug me: The problem of bacterial contamination of blood components – challenges and solutions. *Transfusion* 41; 1331–1334
- Linden JV, Kaplan HS (1994) Transfusion errors: Causes and effects. *Transfus Med Rev* 8: 169–183
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363: 417–421
- Mollison PL, Engelfried CP, Contreras M (eds) (1997) *Blood transfusion in clinical medicine*, 10th ed. Blackwell, Oxford
- Mueller-Eckhardt C (Hrsg) (1996) *Transfusionsmedizin*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Ness P, Braine H, King K, Barrasso Ch, Kickler T, Fuller A, Blades N (2001) Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. *Transfusion* 41: 857–861
- Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M (2003) Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 101: 4195–4200
- Petz LD, Swisher SN, Kleinmann S, Spence RK, Straus RG (eds) (1996) *Clinical practice of transfusion medicine*, 3rd edn. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London
- Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, Dale DC (2000) 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
- Robert-Koch-Institut (2001) Bericht der Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“ August 2001 Abrufbar unter: http://www.rki.de/PRESSE/PD/PD2001/PD01_25.HTM
- Sachs UJ, Bux J (2003) TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. *Transfusion* 43: 1683–1686
- Salama A, Mueller-Eckhardt C (1984) Delayed hemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 24: 188–190
- van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF (1994) Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters. *Br J Haematol* 87: 144–147
- Vengelen-Tyler V (ed.) (1999) *Technical manual*, 13th edn. American Association of Blood Banks, Bethesda
- Xu JZ, Yang ZG, Le MZ, Wang MR, He CL, Sui YH (2001) A study on pathogenicity of hepatitis G virus. *World J Gastroenterol* 7: 547–550