

# Blut und Blutprodukte

- 4.1 Blutgruppen – 78
- 4.2 Blutprodukte – 79
- 4.3 Transfusion – 85
- 4.4 Fremdblutsparende Maßnahmen – 94
- 4.5 Transfusionsgesetz (TFG) – 96

## 4.1 Blutgruppen

### ABO-System

- Die Blutgruppe richtet sich nach der Antigen-eigenschaft der Erythrozyten.
- Die Blutgruppenantigene A und B des ABO-Systems befinden sich an der Erythrozytenoberfläche. Das Antigen 0 gibt es nicht, man spricht allenfalls vom Merkmal H. Die Verteilung der einzelnen Blutgruppen gibt **Tab. 4.1** wieder.
- Die Blutgruppe A lässt sich in  $A_1$  und  $A_2$  unterteilen. Der Hauptunterschied zwischen den Untergruppen besteht darin, dass die Agglutination von  $A_1$ -Erythrozyten bei Kontakt mit Anti-A-Serum wesentlich stärker und rascher verläuft. Für die Transfusion ist diese Unterteilung nicht von Bedeutung, da Antigen-Antikörper-Reaktionen zwischen  $A_1$  und  $A_2$  sehr selten auftreten und nur sehr schwach sind (Verteilung:  $A_1 \approx 20\%$ ,  $A_2 \approx 80\%$ ).

### Rhesusfaktor

- Der Rhesusfaktor der Erythrozyten wird durch mehrere Antigene (Partialantigene) bestimmt (C, c, D, d, E, e).
- Das **Rhesusantigen D** ist wegen seiner starken Immunität das wichtigste und bei Transfusionen stets zu berücksichtigen.
- Blut, das **Erythrozyten mit dem Antigen D** besitzt, wird als **Rhesus-positiv (Rh-pos)** bezeichnet. Fehlt dieses Antigen, wird es als Rhesus-negativ (Rh-neg) bezeichnet

**Tab. 4.1** Blutgruppenhäufigkeiten

Blutgruppe	Häufigkeit (in Westeuropa)
A	43 %
0	40 %
B	12 %
AB	5%
Rh-positiv	85 %
Rh-negativ	15 %

- ▶ Rhesusformel Ccdee (als Empfänger Rh-neg, als Spender Rh-pos).

### Weitere Blutgruppenantigene

- Antigene: Kell, Duffy, Lewis, Kidd, Lutheran, P und MNSS
- Antikörper gegen diese Antigene werden erst nach Sensibilisierung gebildet
- Patienten, die Antikörper eines dieser Systeme besitzen, dürfen kein Blut mit dem entsprechenden Antigen erhalten

### Serumantikörper

Antikörper sind Immunoglobuline und werden in reguläre und irreguläre Antikörper unterteilt.

#### Reguläre Antikörper (Iso-Antikörper)

- **Kommen regelmäßig** im ABO-System, d. h. ohne Sensibilisierung vor (z.B. Anti-A, Anti-B). Sie werden jedoch erst im Lauf des ersten Lebensjahres entwickelt, d. h. Neugeborene besitzen in der Regel noch keine Iso-Antikörper des ABO-Systems.
- Gehören zu der Klasse der **IgM-Antikörper** und sind wegen ihrer Größe nicht plazentagängig.
- Sie sind fast immer komplementbindend und somit hämolytisch wirksam.

#### Irreguläre Antikörper

- **Entstehen erst nach Sensibilisierung** (z. B. nach vorangegangener Transfusion oder nach Schwangerschaft gebildete Antikörper)
- gehören zu der Klasse der **IgM- oder IgG-Antikörper**
- können gegen Untergruppen im ABO-System ( $A_2$ , H) oder anderen Systemen (Rhesus, Kell, Duffy, Lewis etc.) gerichtet sein.
- Wichtig sind **irreguläre Antikörper der IgG-Klasse**. Sie bleiben jahrelang nach Sensibilisierung erhalten und können eine lebensbedrohliche Transfusionsreaktion auslösen, außerdem sind sie plazentagängig, z. B. Rhesus (Anti-D, Anti-C, etc.), Kell (Anti-K), Duffy (Anti-Fy<sup>a</sup>), Lewis (Anti-Le<sup>a</sup> Anti-Le<sup>b</sup>).

- **Irreguläre AK gegen die Untergruppen im ABO-System** (Anti-A<sub>1</sub>, Anti-H) besitzen sehr selten hämolytische Eigenschaften und sind somit klinisch nicht bedeutsam.
- **Irreguläre Antikörper der IgM-Klasse** sind z. B. Kälteagglutinine. Sie sind außer bei tiefer Hypothermie (z. B. in der Kardiochirurgie) ohne klinische Bedeutung, da ihr Temperatur-optimum bei ca. 20 °C liegt.

## 4.2 Blutprodukte

### Frisches Vollblut (Frischblut)

- Weniger als 72 h altes Konservenblut (bis zu 6 h als Warmblut bezeichnet)
- **Herstellung:** frisches Vollblut einer **Einzelspende** wird mit 63–70 ml eines sterilen, pyrogenfreien Stabilisators (CPDA-1) in einem geschlossenen Blutbeutel gemischt
- Volumen: 450–570 ml
- Hämatokrit: 35–38,5 % (abhängig vom Spender)
- Leukozyten ≈ 100 %, Plasma ≈ 100 % (vom Vollblut)
- plasmatisches Gerinnungssystem und Thrombozyten nahezu vollständig erhalten. Die Thrombozyten sind jedoch nach spätestens 72 h nicht mehr funktionsfähig. Ebenso besteht rasch ein Defizit an Faktor V und VIII, die am lagerunginstabilsten sind
- höchste Immunität!
- hohe Infektionsgefahr (HIV, HBV, HCV, Lues → bei Lagerung der Blutkonserve >72 h und 4 °C sterben Treponemen ab)
- ▶ Darf nicht mehr in den Verkehr gebracht und transfundiert werden.

### Vollblut

- Länger als 72 h gelagertes Frischblut (maximal 21 Tage)
- Volumen: 450–570 ml
- Hämatokrit: 35–38,5 % (abhängig vom Spender)
- Leukozyten ≈ 100 %, Plasma ≈ 100 % (vom Vollblut)
- nicht mehr funktionsfähige Thrombozytenreste
- Gerinnungsaktivität von Faktor V und VIII weitgehend aufgehoben (nach 10 Tagen noch ≈ 35 %, nach 20 Tagen ≈ 25 % Aktivität)
- Mikrofilter (10–40 µm) wegen Mikroaggregationen notwendig
- ▶ Darf nicht mehr in den Verkehr gebracht und transfundiert werden.

### Stabilisatoren und Additivlösungen für Erythrozytenkonzentrate

**Stabilisatoren** dienen der Antikoagulation und Membranstabilität von Erythrozyten zur Lagerung (■ Tab. 4.2).

#### ACD-Stabilisator

- Aqua destillata, Citrat (Acidum citricum, Natrium citricum), Dextrose
- Lagerung bei 2–6 °C (erschütterungsfrei) bis 21 Tage

#### CPD-A-1-Stabilisator

- Citrat, Natriumdihydrogen-Phosphat, Dextrose, Adenin
- Lagerung bei 2–6 °C (erschütterungsfrei) bis 35 Tage

■ Tab. 4.2 Stabilisatoren

<b>Citrat</b>	Antikoagulation (fällt ionisiertes Kalzium aus und hemmt somit Gerinnung)
<b>Phosphat</b>	Unterstützung der Erythrozyten-Glykolyse; hebt pH leicht an → mehr 2,3-Diphosphoglycerat bleibt erhalten (bis zu 1 Woche 2,3-DPG normal) 2,3-DPG ↓ → Linksverschiebung der O <sub>2</sub> -Bindungskurve → schlechtere O <sub>2</sub> -Abgabe ans Gewebe (analog: pH ↑, CO <sub>2</sub> ↓, Temperatur ↓)
<b>Adenin</b>	Lagerungsfähigkeitsverlängerung
<b>Dextrose, Glukose</b>	Erythrozyten-Glykolyse → die energiereichen Phosphate bleiben erhalten

**Additive Lösungen** dienen der Aufrechterhaltung des Energiehaushalts und der Membranstabilität von Erythrozyten während der Lagerung und **verlängern die Verwendbarkeit um 10–14 Tage** gegenüber Stabilisatoren.

#### SAG-M-Additivlösung

- Natriumchlorid (NaCl), Adenin, Glukose, Aqua ad inject., Mannitol
- Lagerung bei 2–6 °C (erschütterungsfrei) bis 42 Tage

#### PAGGS-M-Additivlösung

- Natrium-mono- und -di-hydrogen-Phosphat, Adenin, Glukose, Guanosin, Natriumchlorid (NaCl), Aqua ad inject., Mannitol
- Lagerung bei 2–6 °C (erschütterungsfrei) bis 49 Tage

#### Lagerung

Frischblut, Vollblut und EK müssen bei 2–6 °C in geeigneten Kühlschränken oder -räumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung gelagert werden. Die Kühlkette soll auch während des Transports nicht unterbrochen werden, sofern die Produkte nicht unmittelbar danach verwendet werden.

### Erythrozytenkonzentrat (EK) (■ Tab. 4.3)

- Alle verfügbaren EK enthalten in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren den größten Teil der Erythrozyten einer Vollbluteinheit.
- Sie unterscheiden sich im Wesentlichen durch den Gehalt an noch verbleibenden Leukozyten und Thrombozyten (»buffy coat«), Plasma (incl. Gerinnungsfaktoren) und Zusatz additiver Lösung zur Haltbarkeitsverlängerung.
- ▶ 680 µg Ammoniak pro EK!
- ▶ Seit 2001 dürfen nur noch leukozytendepletierte zelluläre Blutkomponenten in den Verkehr gebracht werden.

#### Buffy-coat-haltiges EK

- **Herstellung:** nach Zentrifugation des **Vollblutes** wird das **Plasma** durch einfache physikalische Verfahren im geschlossenen System teil-

weise oder weitgehend von den Erythrozyten **getrennt**

- Volumen: 280–320 ml (40–70 ml Plasma und 10 ml Stabilisator)
- Hämatokrit: > 80 %
- Leukozyten: ≈ 90 %, Plasma: 20–30 % (vom Vollblut)

#### Buffy-coat-freies EK

- **Herstellung:** nach Zentrifugation des **Vollblutes** wird das **Plasma und der Buffy-coat** (Leukozyten und Thrombozyten) durch physikalische Verfahren im geschlossenen System teilweise oder weitgehend von den Erythrozyten **getrennt**. Zur Verbesserung der Konservierung wird das EK anschließend mit 40–70 ml Plasma resuspendiert
- Volumen: 250–300 ml (40–70 ml Plasma und 10 ml Stabilisator)
- Hämatokrit: > 80 %
- Leukozyten: < 50 %, Plasma 20–30 % (vom Vollblut)

#### Buffy-coat-freies EK in additiver Lösung

- **Herstellung:** das Buffy-Coat-freie EK wird in 80–100 ml Additivlösung aufgeschwemmt
- Volumen: 280–350 ml (10–25 ml Plasma)
- Leukozyten: <20 %, Plasma: <15 % (vom Vollblut)

#### Leukozyten-depletiertes EK (gefiltertes EK)

- **Herstellung:** mittels spezieller Tiefenfilter (Leukozytendepletionsfilter) wird die **Anzahl der Leukozyten weiter reduziert**. Die Anzahl der Restleukozyten darf  $1 \times 10^6$  Zellen pro EK nicht übersteigen. Leukozyten-depletierte EK können sowohl aus Buffy-coat-freien EK als auch aus Buffy-coat-freien EK in additiver Lösung hergestellt werden
- **Nachteile:** Kontaminationsgefahr und fehlende Lagerungsfähigkeit bei Eröffnung des geschlossenen Systems: Sie sollten nach Eröffnen möglichst umgehend verwendet werden
- Leukozyten: <1 %, Plasma: <20 % (vom Vollblut)

■ **Tab. 4.3** Übersicht Erythrozytenkonzentrate

Präparat	Volumen (ml)	Hämatokrit (%)	Restanteil des Vollblutes (%)		
			Erythrozytenmasse	Leukozyten	Plasma
Vollblut	450–570	35–38,5	100	100	100
Buffy-coat-haltiges EK	280–320	60–80	≈ 90	≈ 90	20–30
Buffy-coat-freies EK	250–300	60–80	≈ 90	<50	20–30
Buffy-coat-freies EK in additiver Lösung	250–350	50–70	>80	<20	< 15
Leukozytendepletiertes EK	200–350	50–80	>80	<1	<20
Gewaschenes EK	200–300	50–70	>80	<1	<1
Kryokonserviertes EK	200–300	50–70	≈ 50	<1	<1

#### ■ Indikationen

- Prävention einer Alloimmunisierung gegen leukothrombozytäre Merkmale bei absehbarer Langzeitsubstitution und Immunsuppression (auch vor Transplantation)
- hämatologische Grunderkrankungen (aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome, transfusionspflichtige chronische Anämien, Leukämien)
- Schwangere, wenn CMV-negative EK nicht verfügbar sind (Vermeidung einer intrauterinen fetalen CMV-Infektion), und ggf. HIV-Infizierte
- **herzchirurgische Patienten** mit einem Transfusionsbedarf >3 EK (seit 1999 in England und der Schweiz praktiziert) → geringe Inzidenz an Infektionen und geringere postoperative Mortalität
- Zustand nach nichthämolytischer febriler Transfusionsreaktion
- Verhinderung des Refraktärzustandes gegen Thrombozyten
- Reduzierung von intrazellulärer leukozytärer Virenübertragung (CMV, HIV)
- Prophylaxe des ARDS bei Massivtransfusion
- evtl. Früh-, Neugeborene und Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr

#### Gewaschenes EK

- **Herstellung:** durch mehrmaliges Aufschwemmen und Zentrifugieren leukozytendepletierter

Erythrozyten wird der **größte Teil des Plasmas, der Leukozyten und Thrombozyten entfernt**

- Leukozyten: <1 %, Plasma: <1 % (vom Vollblut)
- **Nachteile:** Kontaminationsgefahr und fehlende Lagerungsfähigkeit bei Eröffnung des geschlossenen Systems sowie waschbedingte Zellschäden

#### ■ Indikationen

Unverträglichkeit gegen Plasmaproteine, trotz Verwendung von leukozytendepletierten EK in additiver Lösung oder bei Nachweis von Antikörpern gegen IgA oder andere Plasmaproteine.

#### Kryokonserviertes EK

- **Herstellung:** gewaschene EK werden unter Zusatz eines Gefrierschutzmittels (Glycerin) tiefgefroren und bei mindestens –80 °C gelagert. Kryokonservierte EK sind **praktisch frei von Plasma sowie intakten Leukozyten und Thrombozyten**. Nach dem Auftauen muss das Glycerin wieder ausgewaschen und die EK müssen umgehend verwendet werden
- Leukozyten: <1 %, Thrombozyten: <1 %, Plasma: <1 % (vom Vollblut)

#### ■ Indikationen

Nur bei Patienten mit komplexen Antikörpergemischen oder mit Antikörpern gegen ubiquitäre Antigene, die nicht anders versorgt werden können.

**Bestrahltes EK**

- **Herstellung:** Bestrahlung mit 30 Gy kurz vor der vorgesehenen Transfusion. Zerstörung immunkompetenter Lymphozyten. Nach Möglichkeit sollten leukozytenarme gefilterte EK bestrahlt werden
- **Nachteil:** der lagerungsbedingte Kaliumaustritt aus den Erythrozyten wird durch Bestrahlung zusätzlich verstärkt

■ **Absolute Indikation**

- intrauterine Transfusion
- Neugeborene (<37. SSW)
- Stammzell- oder Knochenmarktransplantation
- autologe Stammzellenentnahme
- lymphoproliferative Erkrankungen
- Immundefizitsyndrom
- alle gerichteten Blutspenden aus der engen Familie

■ **Relative Indikation**

- Patienten mit Malignom unter Hochdosis-Chemotherapie
- Autoimmunerkrankungen
- Morbus Hodgkin
- Transplantation solider Organe (Immunsuppression)
- Austauschtransfusion
- ▶ Für Kinder und Patienten **vor/nach Transplantation** sollten nur **CMV-freie und bestrahlte** Konserven verwendet werden!
- ▶ Die Gabe von Fremdblut führt zu einer klinisch fassbaren Immunsuppression bei reduzierter »natural killer cell activity« und reduzierter T-Zell-Entwicklung → verminderte Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation, günstige Beeinflussung des postoperativen Verlaufs von Autoimmunerkrankungen wie z. B. Morbus Crohn, jedoch erhöhte Tumorrezidivrate nach EK-Gabe bei Karzinompatienten.

**Fresh-frozen Plasma (FFP)** (■ Tab. 4.4)

- **Herstellung:** innerhalb von 6 h (maximal 24 h) tiefgefrorenes Plasma, welches aus einer Vollblutspende (≈ 270 ml) oder durch

■ Tab. 4.4 Blutgruppenkompatible Gabe von FFP

Patient (Empfänger)	Kompatible FFP
A	A (AB)
B	B (AB)
AB	AB
0	0 (A, B, AB)

Plasmapharese (≈ 600 ml) gewonnen worden ist

- Antikoagulanzen: Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin (CDPA)
- physiologische Zusammensetzung prokoagulatorischer und profibrinolytischer Faktoren
- **gerinnungsaktive Qualität von Frischplasma** abhängig von
  - Konzentration beim Spender (große interindividuelle Schwankungen bei Spendern von 0,6–1,4 U/ml jedes Gerinnungsfaktors, dabei entspricht 1 U/ml 100 % Aktivität eines Plasmapools)
  - Lagerung (Temperatur)
  - Herstellungsverfahren (Virusinaktivierung durch Methylenblau, Hitze etc.)
  - Auftauen (Temperatur und Geschwindigkeit): Soll: 25 min bei 37 °C
    - die Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII im aufgetauten Plasma soll mindestens 70 % der individuellen Ausgangsaktivität sein (also mindestens 0,7 U/ml, von BGA vorgeschrieben)
    - **nach dem Auftauen** verlieren sie jedoch rasch an Aktivität: 60–70 % der Ausgangsaktivität nach dem Auftauen, außer Faktor V (≈ 40–50 %), da sehr labil → **FFP innerhalb einer ½ h nach dem Auftauen geben!**
    - nach 4 h nur noch 40–50 % Aktivität vorhanden, nach 6 h 0 %
- zulässiger Restzellgehalt:
  - Erythrozyten: <1.000/µl
  - Leukozyten: <500/µl
  - Thrombozyten: <20.000/µl

- Proteinkonzentration: 60 g/l
- **Lagerung:** bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ : bis 1 Jahr, bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ : bis 2 Jahre, bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ : bis 3 Jahre
- **Indikationen**
  - Verdünnungskoagulopathie infolge Massivtransfusion
  - Verbrauchskoagulopathie
  - Lebererkrankungen mit aktiver klinischer Blutung
  - angeborener Faktor-V- und -XI-Mangel (es gibt keine Einzelfaktorenpräparate hierfür)
  - Plasmaaustausch bei Moschkowitz-Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (wird derzeit als Therapie der Wahl angesehen)
  - Guillain-Barré-Syndrom (der mehrfache Plasmaaustausch ist einer rein supportiven Therapie nachweislich überlegen)
  - Austauschtransfusionen (von mehr als dem errechneten Blutvolumen des Patienten) bei Kindern und Erwachsenen
  - Notfallindikation beim Hämophiliepatienten
  - **Gabe von FFP bei Kindern:**
    - bei Quick  $<40\%$ , PTT  $>150\%$  der Norm und Fibrinogen  $<0,75\text{ g/l}$  bzw.
    - spätestens bei 1- bis 1,5fachen Verlust des geschätzten Blutvolumens

Dosierung
<p><b>Faustregel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1 ml/kg FFP → Erhöhung des Faktorengehalts um <math>\approx 1-2\%</math></li> </ul> <p><b>Massivtransfusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ EK: FFP = 3:1 bis notfalls 1:1</li> </ul> <p><b>Leberausfall:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 10–20 ml/kg, initial 4 Einheiten, Tagesbedarf <math>\approx 8</math> Einheiten</li> </ul>







- **Kontraindikationen**
  - Plasmaeiweißallergie
  - Mangel einzelner Gerinnungsfaktoren
  - Volumenmangel ohne Gerinnungsstörungen
  - Hypervolämie, Hyperhydratation, Lungenödem

- **Nebenwirkungen**

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Herz-Kreislauf-Reaktionen infolge von Citratreaktionen bei Leberfunktionsstörungen sowie bei Neugeborenen, besonders bei schneller Transfusion
- Immunisierung des Empfängers gegen Plasmaproteine
- transfusionsinduzierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI-Syndrom): sehr selten und tritt fast ausschließlich durch Übertragung größerer Mengen Plasma, das **granulozytenspezifische Antikörper** enthält, auf
- mit nichtinaktiviertem Plasma können Erreger von Infektionskrankheiten (z. B. HBV, HCV, CMV, HIV, Parvovirus B19) oder andere Mikroorganismen übertragen werden
- ▶ **Virusinaktivierung** des Plasmas durch
  - Hitzebehandlung
  - Alkoholfractionierung
  - photodynamische Einzelplasmabehandlung mit Metylenblau und Lichtexposition
  - Behandlung von Poolplasma mit Solvent/Detergent-Verfahren (S/D): Tri-N-butylphosphat → hoher Verlust der Aktivität von Faktor V und VIII
  - seit 01.07.1995: Lagerung von 4 Monaten vorgeschrieben → Quarantäneplasma
- Plasma der Blutgruppe AB kann im Notfall für Patienten aller Blutgruppen verwendet werden
- das Rhesus-System braucht nicht berücksichtigt zu werden

## Thrombozytenkonzentrat (TK) (■ Tab. 4.5)

### Herstellung

- **Einzelspender-Thrombozytenkonzentrat** aus dem Buffy-coat oder plättchenreichen Plasma einer Einzelvollblutspende enthalten bis  $\approx 5-8 \times 1.010$  Thrombozyten in 50–80 ml Plasma und sind mit bis zu  $2 \times 10^8$  Leukozyten und  $1-5 \times 10^8$  Erythrozyten verunreinigt
- **Poolthrombozyten** bestehend aus 4–8 Einzelspender-TK

■ Tab. 4.5 Blutgruppenkompatible Transfusion von TK

Patient (Empfänger)	Kompatible TK
A	A (0)
B	B (0)
AB	AB (A, B, 0)
0	0
Rh-positiv	Rh-positiv (Rh-negativ)
Rh-negativ	Rh-negativ (evtl. Rh-positiv)

- **Hochkonzentrat (Thrombozytopenie)** enthalten bis  $20\text{--}40 \times 10^{10}$  Thrombozyten und je nach Herstellungsverfahren  $10\text{--}500 \times 10^6$  Leukozyten und bis zu  $30 \times 10^8$  Erythrozyten
- **leukozytendepletiertes TK** kann sowohl aus Pool-TK als auch aus Thrombozytopenie-TK durch spezielle Filter hergestellt werden. Eine Leukozytenreduktion auf  $1 \times 10^4$  kann erreicht werden, jedoch dadurch bis 25 %iger Verlust von Thrombozyten  
Thrombozytengehalt  $>6 \times 10^{10}$ , Restleukozyten  $<50 \times 10^{10}$ , Resterythrozyten  $<5 \times 10^8$

**Lagerung**

- Unter ständiger Bewegung (auf Rüttelmaschine) bei Raumtemperatur ( $>22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) für maximal 3–5 Tage haltbar (nicht im Kühlschrank, dies führt zur Plättchenaggregation!).
- Pool-TK oder in offenen Systemen gewonnene TK müssen innerhalb von 12 h nach Herstellung verwendet werden.

■ **Indikationen**

- $>100.000/\mu\text{l}$  nur bei Thrombopathie
- $80\text{--}90.000/\mu\text{l}$  bei großen oder risikobehafteten Operationen (besonders Kardiochirurgie, Neurochirurgie, Augen)
- $50\text{--}60.000/\mu\text{l}$  bei Massivtransfusion
- $50.000/\mu\text{l}$  peri- und postoperativ bis 4. Tag
- $20\text{--}50.000/\mu\text{l}$  bei Blutung
- $30.000/\mu\text{l}$  postoperativ 4.–7.Tag
- $10.000/\mu\text{l}$  Prävention einer Spontanblutung ohne chirurgischen Eingriff (nach Leber-

transplantation evtl. erst bei  $<10.000/\mu\text{l}$  wegen möglicher Sensibilisierung)

! **Cave**

Nicht bei Pseudothrombopenien (fälschlich zu niedrig gemessene Werte durch antikörperinduzierte Verklumpung, z. B. EDTA-abhängige Thrombopenie → Bestimmung im Citratblut!)

**Dosierung**

**Faustregel:**

minimaler Thrombozytenbedarf:  
Thrombozytenanzahl = gewünschter Thrombozytenanstieg ( $/\mu\text{l}$ )  $\times$  Blutvolumen (ml) ( $\approx 70 \text{ ml/kg}$ )  $\times 1,5$

z. B. Anstieg um  $50.000/\mu\text{l}$ , Patient 70 kg:

$$50 \times 103/\mu\text{l} \times 70 \text{ kg} \times 70 \text{ ml/kg} \times 1,5 = 50 \times 103/\mu\text{l} \times 4900 \times 103 \mu\text{l} \times 1,5 = 367 \times 109 \approx 3,6 \times 10^{11}$$

Erfahrungsgemäß führen

- 4–6 Einheiten Einzelspenderthrombozytenkonzentrat oder
- 1 Einheit Poolthrombozyten oder
- 1 Einheit Thrombozytenhochkonzentrat zu einem Thrombozytenanstieg von  $\approx 20.000\text{--}30.000/\mu\text{l}$

**TK-Gabe bei Kindern:**

$\approx 10 \text{ ml/kg}$  Einzelspender-TK mit  $5\text{--}8 \times 10^{10}$

Thrombozyten →  $20.000\text{--}50.000/\mu\text{l}$  Thrombozytenanstieg

- ▶ Nur 60–70 % finden sich in der Blutzirkulation wieder, der Rest wird bei Erstpassage in der Milz abgefangen (daher  $\times 1,5$ ).
- ▶ Seit 2001 dürfen nur noch leukozytendepletierte zelluläre Blutkomponenten in den Verkehr gebracht werden.
- Übertragung nach Kompatibilität im AB0- und Rh-System wie bei EK, wegen der geringen, aber immer vorhandenen Kontamination mit Erythrozyten. Weitere wichtige Alloantigene sind die HLA-Antigene der Klasse I sowie plättchenspezifische Antigene.
- Einem **Rh-neg-Empfänger dürfen Rh-positiv-Thrombozyten nur im Notfall transfundiert** werden, da der Empfänger Antikörper bildet, die oft lebenslang erhalten bleiben. Wird einem solchen Patienten erneut Rh-positives-

Blut übertragen, kann eine schwere hämolytische Transfusionsreaktion ausgelöst werden. Wenn die Gabe von Rh-pos-Thrombozyten unvermeidlich ist, sollte bei Rh-neg-Frauen im gebärfähigen Alter eine Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin (250–300 µg Anti-D i.v.) durchgeführt werden (**Cave:** keine i.m.-Injektion).

- Gabe über ein **spezielles Thrombozytenbesteck** (Filter 170–200 µm), das einen geringeren Thrombozytenverlust im System verursacht.
- Therapiekontrolle: Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion.
- Bei immunsupprimierten Patienten muss vor TK-Transfusion zur Vermeidung einer GvH-Reaktion eine Bestrahlung mit ca. 30 Gy durchgeführt werden.

### 4.3 Transfusion

#### Indikationen zur Transfusion

- Für die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten lassen sich keine obligaten unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Anhaltswerte gibt **Tab. 4.6** und 4.7 wieder.
- Nach neueren Empfehlungen wird bei bestehenden kardialen Kompensationsmechanismen die **minimale Hb-Konzentration** bei **6,0 g/dl** angegeben (= **kritischer Hb-Wert**, bei dem bei Normovolämie und Normoxie die O<sub>2</sub>-Versorgung des Gewebes noch gewährleistet ist)!
- **Aktuelle Indikationen**
  1. Hb-Konzentration <6,0 g/dl bzw. HkT <20 %
  2. Hb-Konzentration zwischen 6,0 und 10,0 g/dl und bei
    - **pVO<sub>2</sub>** <32 mmHg
    - **O<sub>2</sub>-Extraktionsrate** >50 %
    - ein um mehr als **50 %** von der Ausgangssituation gesunkener O<sub>2</sub>-**Verbrauch**, der nicht anderweitig geklärt werden kann
    - myokardiale und zerebrale **Ischämieanzeichen** trotz ausreichender Isovolumie

→ ST-Streckensenkungen >0,1 mV oder ST-Hebungen >0,2 mV für eine Dauer von mindestens 1 min in den Ableitungen II und V<sub>5</sub>

- ▶ Die restriktive Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Hb-Transfusionswert <7,0 g/dl vs. <10 g/dl) führte in einer von Herbert veröffentlichten großen randomisierten Studie zu keiner Zunahme der 30-Tage- und der Krankenhausmortalität.
- ▶ Bei Fieber und SIRS/Sepsis können individuell Hb-Konzentrationen >10 g/dl sinnvoll sein!
- ▶ Mehr als 15 Tage lang gelagerte Erythrozytenkonzentrate scheinen ungeeignet zu sein, die globale und lokale O<sub>2</sub>-Versorgung beim kritisch-kranken Patienten zu verbessern!

#### Maximal tolerabler Blutverlust (MTBV)

$$\text{MTBV} = \frac{\text{geschätztes Blutvolumen} \times (\text{Hkt}_o - \text{Hkt}_{\min})}{(\text{Hkt}_o - \text{Hkt}_{\min})/2}$$

$\text{Hkt}_o$  = Ausgangshämatokrit,  $\text{Hkt}_{\min}$  = minimaler Hämatokrit

- ▶ **Für das Überleben von (Myokard-)gewebe** ist ein unterer O<sub>2</sub>-Gehalt von **6 ml/dl**, was einem **Hb-Wert von 4,4 g/dl unter Raumluft** entspricht, notwendig. Es liegen einzelne Berichte vor, dass Zeugen-Jehovas-Patienten Hb-Werte von 2,4 g/dl und Hkt-Werte von bis zu 4 % ohne Organschäden überlebten → das Recht auf Selbstbestimmung (Art. 2 GG) ist bei erwachsenen bewusstseinsklaren Patienten zu respektieren (gegenüber dem Grundsatz der ärztlichen Behandlungsfreiheit). Anders hingegen bei Minderjährigen, deren Eltern eine Bluttransfusion verweigern. Hier muss über das Vormundschaftsgericht eine Einwilligung zur Transfusion gegen den Willen der Eltern eingeholt werden (§ 1666 BGB). Im Notfall muss die Transfusion erfolgen, da sonst der Tatbestand der unterlassenen Hilfeleistung zugrunde liegen kann.
- ▶ Unter extremer Hämodilution sind Gelatinelösungen aufgrund eines erhöhten Transportvermögens von CO<sub>2</sub> und keiner über das Maß des Hämodilutionseffektes hinausgehende Beeinflussung der Gerinnung zu bevorzugen.

■ Tab. 4.6 Hb-Hk-Normalwerte und kritische Grenzwerte

Alter	Transfusionsgrenzen		Normalwerte	
	Hb (g/dl)	Hkt (%)	Hb (g/dl)	Hkt (%)
Frühgeborene	12–14	40–50		
Frühgeborene bis 2 Monate	11–12	36–42		
Neugeborene	10	30–40	15–25	45–65
Säuglinge in der Trimenonreduktion	8	25–28	9–12	30–42
1 Jahr	6–7	20–25	10–15	35–45
6 Jahre	6–7	20–25	10–15	35–45
Gesunder Erwachsener	6–7	20	12–16	40–50
KHK-Patient	10	30		

Grenzwerte werden gegenwärtig nicht einheitlich beurteilt

■ Tab. 4.7 Therapievorschlag

Volumenverlust	Therapie
Blutverlust bis 20 % des Blutvolumens	Ersatz mit Kristalloiden und Kolloiden
Blutverlust ab 30 % des Blutvolumens	EK-Einsatz nach Hb-Wert FFP-Gabe im Verhältnis 4:1–2:1 (EK:FFP)
ab Verlust des einfachen Blutvolumens	EK-Einsatz nach Hb-Wert FFP-Gabe im Verhältnis 1:1 (EK:FFP)
ab Verlust des 1,5fachen Blutvolumens	EK-Einsatz nach Hb-Wert FFP-Gabe im Verhältnis 1:1 (EK:FFP) TK-Gabe im Verhältnis 1:1 (EK:TK) bzw. ab 50.000 Thrombozyten/ $\mu$ l

**Dosierung**

**Faustregel**

3–4 ml/kg EK  $\rightarrow$  Erhöhung des Hb um  $\approx$  1 g/dl oder:

$$\text{erforderliches Volumen} = \text{Blutvolumen} (\approx 70 \text{ ml/kg}) \times \text{Hkt}_{\text{Wunsch}} - \text{Hkt}_{\text{Aktuell}}$$

$\text{Hkt}_{\text{Wunsch}}$ : gewünschter Hämatokrit

$\text{Hkt}_{\text{Aktuell}}$ : aktueller Hämatokrit

$\text{Hkt}_{\text{transf.Blut}}$ : Hämatokrit der transfundierten Konserve (60–80 %)

**Verträglichkeitstests (Prophylaxe hämolytischer Transfusionsreaktionen)**

Vor jeder Transfusion müssen folgende Untersuchungen bzw. Tests durchgeführt werden:

- Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors (■ Tab.4.8)
- Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test) beim Empfänger und Spender
- Kreuzprobe
- Überprüfung des Blutgruppenbefundes, der Kreuzprobe und der Konserve
- Bedsidetest

**Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors Kreuzprobe**

Mit der Kreuzprobe soll festgestellt werden, ob sich Antikörper beim Spender oder Empfänger befinden und eine hämolytische Transfusionsreaktion auslösen können. Die Kreuzprobe besteht aus 3 **Stufen**:

**Stufe 1**

- Kochsalztest (= eigentliche Kreuzprobe)
  - die Erythrozyten des Spenders werden mit dem Serum des Empfängers (**Majorteil**)

■ **Tab. 4.8** Bestimmung der Blutgruppe

Blutgruppe	Erythrozytenreaktion mit Testserum (Bedsidetest)		Serumreaktion mit Testerythrozyten	
	Anti-A	Anti-B	A-Zellen	B-Zellen
A	+	–	–	+
B	–	+	+	–
AB	+	+	–	–
0	–	–	+	+

und umgekehrt (**Minortest**) zusammengebracht

- Majortest
  - das Empfängerserum wird auf Antikörper gegen **Spendererythrozyten** untersucht
- Minortest
  - Spenderserum wird auf Antikörper gegen **Empfängererythrozyten** untersucht
- besonders wichtig bei Neugeborenen und Kleinkindern mit noch nicht ausgereiftem Immunsystem
- ▶ Tritt beim Major- oder Minortest nach Inkubation von 5 min bei Raumtemperatur und anschließender Zentrifugation schon eine Agglutination auf, besteht Unverträglichkeit, und die weiteren Tests können weggelassen werden.

### Stufe 2 = Albumintest

- Suche nach kompletten Antikörpern oder Antikörpern, die in Kochsalz keine Agglutination hervorrufen
- Zugabe von 30 %-igem Rinderalbumin und Inkubation von 30–45 min bei 37 °C
- nach Zentrifugation wird auf Agglutination untersucht

### Stufe 3 = Coombs-Test (direkter Coombs-Test)

- Die Suche nach inkompletten Antikörpern, die erst durch Zugabe von Coombs-Serum (Antihumanglobulin) eine sichtbare Agglutination bewirken. Die im Coombs-Serum enthaltenen Antikörper bilden eine »Verbindungsbrücke« zwischen inkompletten Antikörpern.

### Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test)

Bei Empfänger und Spender

- Im Unterschied zur Kreuzprobe werden gepoolte Testerythrozyten mit einer optimalen Anzahl von Antigenen mit Empfänger- bzw. Spenderserum vermischt.
- Aufdeckung der meisten irregulären bzw. inkompletten Antikörper wie z. B. Rhesus, Kell, Duffy, Lewis, Kidd etc.
- Eine weitere Identifizierung von irregulären Antikörpern erfolgt dann gegebenenfalls mit speziellen Testerythrozyten.

### Bedsidetest

- Mit dem Bedsidetest sollen Vertauschungen und Verwechslungen bei der Blutabnahme, bei der Kreuzprobe oder bei der Zuordnung der Blutpräparate zum Patienten entdeckt werden.
- Der Bedsidetest ist unmittelbar vor der Transfusion vom transfundierenden Arzt oder unter seiner Aufsicht durchzuführen, um die ABO-Blutgruppe des Empfängers zu bestätigen. Das Ergebnis ist schriftlich zu dokumentieren. Eine Testung der Konserve ist nicht mehr vorgeschrieben!
- Eine Bestimmung des Rhesusfaktors oder eine Blutgruppenkontrolle des EK (»Inhaltskontrolle«) ist nicht vorgeschrieben.
- Bei Eigenblut muss der Bedsidetest vom Empfänger und von der Eigenblutkonserve (»Inhaltskontrolle«) durchgeführt werden, um Vertauschungen zu vermeiden, da hier keine Kreuzprobe erfolgt.

**! Cave**

**Maßnahmen vor Transfusion**

**Vor Beginn der Transfusion hat** der transfundierende Arzt persönlich zu überprüfen:

- den **Blutgruppenbefund** des Empfängers und evtl. vorliegende irreguläre Antikörper
- ob die Konserve für den entsprechenden Empfänger bestimmt ist
- ob die **Blutgruppe der Konserve** (Konservenetikett) dem Blutgruppenbefund des Empfängers entspricht
- ob Verträglichkeit besteht (**negative Kreuzprobe**) und die Kreuzprobe noch Gültigkeit besitzt (in der Regel 72 h)
- ob die angegebene **Konservenummer** mit dem Begleitschein übereinstimmt
- ob die **Konserve unversehrt** und das **Verfallsdatum** nicht überschritten ist
- Durchführung des **Bedsidetests** (oder unter seiner Aufsicht)

**Auswahl von Erythrozytenkonzentraten**  Tab. 4.9

- ▶ Nach Möglichkeit sollte **AB0- und Rh-blutgruppengleich transfundiert** werden.
- Einem Rh-neg-Empfänger darf Rh-pos-Blut nur im Notfall transfundiert werden, da der Empfänger Antikörper bildet, die oft lebenslang erhalten bleiben. Wird einem solchen Patienten erneut Rh-pos-Blut übertragen, kann eine schwere hämolytische Transfusionsreaktion ausgelöst werden.

**! Cave**

Die Gabe von Rh-positivem EK sollte bei Rh-neg-Kindern und Rh-neg-Frauen im gebärfähigen Alter unbedingt vermieden werden!

- »**Universalspenderblut 0**«
  - Erythrozyten der Blutgruppe 0 lassen sich praktisch reaktionslos auf blutgruppenungleiche Empfänger übertragen. Da jedoch in EK der Blutgruppe 0 immer noch ein Plasmaanteil mit Anti-A- und Anti-B-Antikörpern vorhanden ist, ist die Menge der übertragbaren EK begrenzt. Bei größeren Transfusionsmengen werden die Empfän-

**Tab. 4.9** Blutgruppenkompatible Transfusion von EK

Patient (Empfänger)	Kompatible EK
A	A (0)
B	B (0)
AB	AB (A, B, 0)
0	0
Rh-positiv	Rh-positiv (Rh-negativ)
Rh-negativ	Rh-negativ (evtl. Rh-positiv)

gererythrozyten geschädigt, da dann die Verdünnung der Antikörper nicht mehr ausreichend hoch ist.

- Bei EK mit geringem Plasmaanteil (gewaschene EK) brauchen die Isoantikörper des AB0-Systems im Spenderplasma nicht berücksichtigt zu werden. Solche EK können im Bedarfsfall unter Berücksichtigung der Majorkompatibilität im AB0-System unbedenklich übertragen werden.
- Bei **Austauschtransfusionen an Neugeborenen** muss das für den Austausch herangezogene EK mit der AB0-Blutgruppe der Mutter und des Kindes kompatibel sein.

**Mikroaggregate und Blutfiltration**

- Bei der Lagerung von Blutkonserven entstehen durch Alterung der Blutbestandteile Mikroaggregate, die sich durch Stabilisatoren- und Antikoagulanzenzusatz nicht verhindern lassen. Auch in Blutpräparaten mit neueren additiven Lösungen lassen sich Mikroaggregate nachweisen.
- Sie setzen sich zusammen aus gealterten, zerfallenen oder degenerierten Thrombozyten, Leukozyten, Zellfragmenten, Fibrin, Lipiden und denaturierten Proteinen.
- Bereits nach wenigen Stunden kommt es zur Thrombozytenaggregation, nach 24–48 h zu stabilen Mikroaggregaten.

**Die Übertragung von Mikroaggregaten**

- Spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Posttransfusionslunge

- führt zur Aktivierung körpereigener Thrombozyten mit Sequestration in der Milz (→ Thrombozytopenie 2–4 Tage nach Transfusion)

### Blutfiltertypen

- **Flächenfilter** sind Siebe aus Polyester mit Poren einer definierten Größe von 10–200 µm. Partikel, die größer als die jeweiligen Poren sind, werden mechanisch abgeschieden. Flächenfilter sind z. B. der Standardfilter (170 µm), PALL-Ultipor SQ 40 (40 µm), Mikrofilter MF 10 (10 µm) oder Microtrans (10 µm).
- **Kaskadenfilter** bestehen aus 3–4 hintereinander geschalteten Flächenfiltern mit zunehmend kleineren Porengrößen. Kaskadenfilter haben aufgrund der großen Gesamtoberfläche schnellere Durchflusszeiten als Standardfilter, z. B. MF 10 mit den Porengrößen 200, 50, 20 und 10 µm oder Microtrans mit den Porengrößen 150, 50 und 10 µm.
- **Tiefenfilter** bestehen z. B. aus Dacronwolle und eliminieren Partikel aus dem Blut eher durch Adsorption als durch mechanische Trennung. Mit zunehmender Flussgeschwindigkeit werden weniger Partikel adsorbiert bzw. können sich adsorbierte Partikel wieder lösen.

### Hinweise

- Ob routinemäßig **Mikrofilter (10–40 µm)** zur Transfusion eingesetzt werden sollen, ist noch umstritten. Sie scheinen jedoch folgende **Vorteile** zu bieten: bei Herzchirurgie mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ), Neonatologie, Massivtransfusion, Patienten mit Thrombozytopenie und besonders gefährdeten Patienten (Polytrauma, pulmonaler Vorerkrankung, Sepsis oder zu erwartender häufiger Transfusion).
- Bei der **Autotransfusion** von präoperativ entnommenem Eigenblut scheinen **Standardfilter (170–200 µm)** sinnvoll, wenn das entnommene Blut zur Erhaltung der Thrombozytenfunktion bis zur 6. Stunde bei Raumtemperatur auf einer Rüttelmaschine aufbewahrt wird. Bei durch **Cellsaver** gewonnenem Eigenblut hingegen sollten **Mikrofilter (10–40 µm)** verwendet werden

- Ein Filterwechsel erfolgt im Allgemeinen nach 4–6 EK, spätestens wenn die Durchflussrate sinkt.

### Komplikationen bei Transfusionen

Die Häufigkeit von Transfusionszwischenfällen beträgt ca. 1:5.000.

Man kann zwischen immunologisch und nichtimmunologisch bedingten Komplikationen unterscheiden (■ Tab. 4.10).

### Hämolytische Transfusionsreaktion

#### ■ Ursache

**Antikörper gegen Erythrozyten:** am häufigsten ABO-Unverträglichkeit, seltener bereits vor Transfusion vorhandene, hämolytisch wirksame Allo-Antikörper

- ▶ Mehr als 80 % sind auf menschliches Versagen, also Verwechslung von Patienten und/oder Konserven, zurückzuführen.

#### Häufigkeit:

- 1:6.000–1:80.000
- tödliche Reaktionen 1:250.000–1:600.000

#### ■ Symptome

- Schüttelfrost und Fieber, kalter Schweiß
- Tachypnoe, Tachykardie, RR↓, → Schock
- Hämolyse, Hämaturie, diffuse Blutung im Operationsgebiet

#### ■ Komplikationen

DIC, akutes Nierenversagen.

#### ■ Therapie

- **Transfusion sofort abbrechen**
- Blutentnahme für **Labor**, wenn möglich vor weiteren Maßnahmen: Blutgruppenbestimmung, Kreuzprobe und AK-Suchtest wiederholen. Bestimmung von Hämoglobin in Blut und Urin, Haptoglobin, Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff, Thrombozyten, Gerinnungsstatus, Fibrinogenspaltprodukte (FSP)
- Hypotonie mit **Volumengabe** und ggf. Katecholaminen behandeln
- hochdosiert **Kortikoide**

■ **Tab. 4.10** Häufigkeiten unerwünschter Wirkung bei Transfusionen

Unerwünschte Wirkungen	Risiko je transfundierte Einheit
Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp	
– ohne tödlichen Ausgang	1:6.000–1:80.000
– mit tödlichem Ausgang	1:250.000–1:600.000
Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ	1:1.000–1:4.000
	1:100.000 <sup>a</sup>
Nichthämolytische, febrile Transfusionsreaktion (NHFT)	< 1:200 (EK)
	< 1:5 (TK)
Posttransfusionelle Purpura	Einzelfälle
	1:600.000 <sup>a</sup>
Allergische Transfusionsreaktion	
-mit mildem Verlauf	1:33–1:333
-mit schwerem Verlauf	1:20.000–1:50.000
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1:5.000–1:7.200
	< 1:180.000 <sup>a</sup>
Transfusionsassoziierte Graft-vs.-Host-Krankheit (GvHD)	1:400.000–1:1.200.000
Bakterielle Kontamination	1:500.000–1:4.700.000 (EK)
	1:900–1:100.000 (TK)
Transfusionsassoziierte Virusinfektionen durch	
– HIV	< 1:10 <sup>6</sup>
– HBV	1:10 <sup>5</sup> –1:10 <sup>6</sup>
– HCV	< 1:10 <sup>6</sup>
Transfusionsassoziierte Parasitosen	< 1:10 <sup>6</sup>
Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	bisher kein Fall bekannt
Transfusionsassoziierte Gesamtmortalität (sicher/wahrscheinlich/möglich)	1:260.000 <sup>a</sup>

Modifiziert nach Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 3. Aufl., 2003

<sup>a</sup> Zahlen abgeleitet aus Meldungen an das britische Register Serious Hazards of Transfusion (SHOT), <http://www.shotuk.org>

- **Diurese steigern** (Volumen, Furosemid, Mannitol, Dopaminperfusor), ggf. frühzeitige Hämodialyse
- Heparinisierung bei beginnender Verbrauchs-koagulopathie
- Bereitstellung von kompatiblen EK
- bei besonders schweren Reaktionen Austauschtransfusion

### Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

- Unerklärlicher Hb-Abfall nach zunächst unauffälliger Transfusion mit mehr oder weniger ausgeprägten Hämolysezeichen.
- **Primär niedrige Allo-Antikörpertiter** beim Empfänger (negative Kreuzprobe). Derartige Reaktionen lassen sich also nicht sicher vermeiden.

- Nach Übertragung antigentragender Erythrozyten kommt es innerhalb weniger Tage zu einer **verstärkten Antikörperbildung**.

### **Nichthämolytische febrile Transfusionsreaktion (NHFT, Fieberreaktion)**

- **Ursache**
- Zytotoxische Reaktion (Antigen-Antikörper-Reaktion) durch präformierte **Antikörper** des Patienten **gegen Leukozyten (Thrombozyten oder Plasmaeiweiße)**, die mit den übertragenen Bestandteilen reagieren
- **Häufigkeit:** <1:200 (EK), <1:5 (TK)
- aber auch eine selten vorkommende bakterielle Verunreinigung kommt hierfür in Betracht

### **Posttransfusionspurpura**

- **Ursache**
- Akute, isolierte Thrombozytopenie mit oder ohne Blutungsneigung etwa 1 Woche nach Transfusion aufgrund der Bildung **spezifischer Antikörper gegen Thrombozyten**
- Inzidenz: 1:600.000 (Dtsch. Ärztebl 1999; 49: B2830), besonders Frauen >50 Jahre betroffen
- **Therapie**
- Gabe von Immunglobulinen.

### **Allergische Reaktion**

- Tritt fast ausschließlich bei Empfängern mit Hypogammaglobulinämie (IgA-Mangel) und Immunisierung gegen IgA-Immunglobuline durch **IgA-Übertragung** auf → Urtikaria, selten schwere Reaktionen
- kommt seit Verwendung plasmaarmer EK nur noch selten vor

### **Transfusionsinduzierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI-Syndrom)**

- Sehr **seltene** Komplikation, geschätzte Inzidenz in Deutschland: 1 Fall pro 55.000 transfundierte Blutprodukte
- **Letalität:** ca. 10 %
- **Klinik**
- Innerhalb von 6 h nach Transfusion auftretende plötzliche Dyspnoe bzw. Hypoxämie mit

bilateralen Infiltraten im Thoraxröntgenbild und ohne Anhalt auf eine Herzinsuffizienz mit kardiogenem Lungenödem infolge Volumenüberladung (meist normales BNP mit Werten <100 pg/ml im Gegensatz zum kardial bedingten Lungenödem)

- evtl. Fieber und arterielle Hypotonie, dramatischer Abfall der Leukozyten
- **Pathogenese**
- Leukozytäre Antikörper im Blutpräparat (Frischplasma und Thrombozytenkonzentrate) des Blutspenders. Hierdurch Aktivierung und Agglutination von Granulozyten mit konsekutiver Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Enzymen im Bereich der Lunge.

### ■ **Differenzialdiagnosen**

Ttransfusionsassoziierter Asthma-bronchiale-Anfall, transfusionsbedingte Herzinsuffizienz, akutes Lungenversagen aufgrund von Aspiration, Sepsis, Trauma, Pneumonie, toxischer Inhalation, Schock etc.

### ■ **Therapie**

Sauerstoffapplikation, notfalls frühzeitige invasive Beatmung, Hochdosisglukokortikoidtherapie (z. B. 500 mg Methylprednisolon), Vermeidung von Diuretika, evtl. Volumengabe.

### **Graft-vs.-Host-Reaktion**

- Wird bei immunsupprimierten Patienten und bei Blutsverwandten nach **Übertragung von proliferationsfähigen Lymphozyten** beobachtet
- durch Bestrahlung der Blutprodukte (30 Gy) zu verhindern

### **Septischer Schock**

Verursacht durch **bakterielle Kontamination** (insbesondere gramnegative Keime), meist letal endend.

### **Infektionsübertragung**

- Übertragung von intraleukozytären Erregern (CMV, HIV, Epstein-Barr-Viren, Yersinien)
- Hepatitis B
- Hepatitis C

- Lues (Frischblut bis 72 h)
- Parvovirus B19: kann bei Schwangeren (fö-tale Infektion), Personen mit Immundefekt oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämo-lytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen
- Parasitosen, insbesondere Malaria (Plasmo-dien), ferner Trypanosomen, Babesien, Leish-manien, Mikrofilarien und Toxoplasmen
- HTLV-II-Virus (neue Variante der Creutz-feldt-Jakob-Erkrankung, sicherheitshalber werden alle Spender, die sich länger als 6 Mo-nate in England aufgehalten haben, von der Blutspende ausgeschlossen)
- ▶ HIV-Risiko bei **FFP** (Quarantänelagerung) 1:20.000.000
- ▶ HIV-Risiko bei **Gerinnungspräparaten** (virusinaktiviert) < 1:20.000.000

**Hypervolämie**

Tritt fast ausschließlich bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz auf.

**Metabolische Probleme**

**Zitratintoxikation, Hyperkaliämie, Hypothermie**

- Besonders bei Früh- und Neugeborenen, Mas-sivtransfusion oder ausgeprägter Leberfunktionsstörung zu beobachten
- Vermeidung durch Ca-Glukonat oder CaCl<sub>2</sub> und vorherige Erwärmung auf 37 °C

**Nebenwirkungen von Leukozyten-transfusion (■ Tab. 4.11)**

- **Nichthämolytische, febrile Transfusionsreak-tion (NHFT)**  
Zur Vermeidung der NHFT soll der Anteil transfundierter Leukozyten den Wert von 2,5 × 10<sup>8</sup> pro transfundierte Einheit, der auch **CALL-Wert** (»critical antigenic load of leucocytes«) genannt wird, nicht überschrei-ten.
- **Alloimmunisierung** gegen HLA-Merkmale der Klasse I (notwendige gleichzeitige Über-tragung von Zellen mit HLA-Antigenen der Gruppe II [B-Lymphozyten, Makrophagen, aktivierte T-Zellen])

■ Tab. 4.11 Restleukozyten in Blutkomponenten

Blutkomponenten	Anzahl Zellen x 10 <sup>6</sup>
Vollblut	3.000
Buffy-coat-haltiges EK	3.000
Buffy-coat-freies EK	400–700
Leukozytendepletiertes EK	<1
FFP	150
Einzelspender-TK	10–20
Thrombozytenhochkonzentrat (Plasmapherese)	10–500
Leukozytendepletiertes TK	1–50

Die für die Induktion einer Alloimmunisie-rung notwendige Dosis transfundierter Leu-kozyten wird als **CILL-Wert** (»critical immu-nogenetic load of leucocytes«) bezeichnet und beträgt 5 × 10<sup>6</sup> pro transfundierter Einheit

- Entwicklung des **Refraktärzustandes** gegen Thrombozyten (inadäquater Anstieg der Thrombozytenzahlen nach Transfusion)
- **Übertragung von intraleukozytären Erregern** (CMV, HIV, Epstein-Barr-Viren, Yersinien)
- Graft-vs.-Host-Reaktion
- Immunsuppression, -modulation

**Massivtransfusion**

**Definitionen**

Nicht einheitlich:

- Austausch des einfachen Sollblutvolumens (70 ml/kg) innerhalb von 24 h
- Austausch des 1,5fachen Sollblutvolumens innerhalb von 24 h
- Austausch des halben Sollblutvolumens in 12 h und einer Infusionsrate von >1,5 ml/kg/min
- benötigte Transfusion >10 EK

Durch die Gabe, vor allem von FFP`s kommt es zur Verdünnung von plasmatischen Gerinnungs-faktoren (■ Tab. 4.12).

Tab. 4.12 Verdünnung der Gerinnungsfaktoren

Verlust des Sollblutvolumens (in %)	Gerinnungsfaktoren (in % der Ausgangsfaktorenkonzentration)
50	60
100	37
150	22
200	14

### ! Cave

Exponentieller Verlust der Gerinnungsfaktoren!

## Auswirkungen

### Körpertemperaturabfall

- 25–30 kalte Blutkonserven (4–6 °C) → Abfall der Kerntemperatur auf 26–29 °C mit Gefahr des Kammerflimmerns
- eine Hypothermie per se löst eine Gerinnungsstörung aus
- daher Erwärmung auf 37 °C, Durchlauferwärmer, Wärmegeräte

### Störungen der Blutgerinnung

- Verlustkoagulopathie durch Blutung
- Dilutionskoagulopathie durch Substitution mit kristalloiden oder kolloidalen Volumenersatzmitteln oder EK (zuerst Thrombozyten ↓)
- Koagulopathie durch Verbrauch (Mangel an Faktor V und VIII)  
Labor: PTT ↑, Quick ↓, Fibrinogen ↓, AT III ↓, Protein C ↓
- Hyperkoagulopathie (bei nur mäßiger Aktivierung der Fibrinolyse, D-Dimere)  
Labor: PTT ↓

### Übertragung von Mikroaggregaten

Es sollten Mikrofilter mit 10–40 µm verwendet werden.

### Citratintoxikation bzw. Hypokalzämie

**Kalzium** (ionisiertes Kalzium: Normalwert 1,1–1,4 mmol/l)

- die Leber ist normalerweise in der Lage, das 100fache der normalen Serumcitratkonzentration während einer einzelnen Passage zu metabolisieren. Bei einer Citratüberschwemmung kommt es auch zu einer Hypokalzämie, da Citrat ionisiertes Kalzium bindet.
- Hypothermie, verminderte Leberdurchblutung und Hyperventilation erhöhen zusätzlich die Gefahr der Hypokalzämie
- Gesamtkalziumwerte (im Labor gemessen) können irreführend sein
- deutliche Effekte auf die Gerinnung hat die ionisierte Hypokalzämie erst <0,5 mmol/l
- kardiale Phänomene können schon bei Werten <0,75 mmol/l Ca<sup>2+</sup> auftreten
- Ca<sup>2+</sup>-Substitution nicht routinemäßig, sondern nur bei erniedrigtem ionisiertem Kalziumspiegel, wenn keine Ca<sup>2+</sup>-Bestimmung möglich → ≈ 10 ml Ca-Glukonat 10 % pro 4 EK oder FFP
- Ca<sup>2+</sup>-Substitution durch Ca-Glukonat oder CaCl<sub>2</sub>

### ! Cave

Ca-Glukonat und CaCl<sub>2</sub> haben verschiedene Molarität, bei CaCl<sub>2</sub> wird mehr ionisiertes Ca<sup>2+</sup> freigesetzt (nicht an den Lebermetabolismus gebunden)!

- 10 ml Ca-Glukonat 10 % (**0,225 mmol/ml**)
- 10 ml Ca-Glukonat 20 % (0,45 mmol/ml)
- 10 ml CaCl<sub>2</sub> liefert mehr ionisiertes Ca<sup>2+</sup> (**0,5 mmol/ml**) als Ca-Glukonat 10 %

### Hyperkaliämie

Abhängig vom Alter der Konserven (Azidose verstärkt die Hyperkaliämie).

### Azidose

### ! Cave

Überkorrektur, da Citrat in Leber zu Bikarbonat metabolisiert wird.

### 2,3-DPG ↓ (2,3-Diphosphoglycerin)

- Mit Linksverschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve (bei bis zu 5 Tage alten Konserven unbedeutend)

## Dosierung

## Faustregel

- Nach Transfusion des 6.–8. EK bzw. dem 12.–14. EK → rasche Gabe von 3–4 FFP, anschließend Transfusionsverhältnis EK:FFP = 3:1
- pro 4 FFP 10 ml Ca-Glukonat 10 % bzw. 5 ml CaCl<sub>2</sub>
- pro 10 EK 4–6 Thrombozytenkonzentrate

#### 4.4 Fremdblutsparende Maßnahmen

##### Präoperativ

##### Präoperative Eigenblutspende (EBS)

###### ■ Indikationen

Planbare Operation mit zu erwartendem hohem Blutverlust (>1.000 ml).

###### ■ Kontraindikationen

- Schwere respiratorische Störungen (z. B. FEV<sub>1</sub> 1,5 l, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> <65 mmHg)
- schwere kardiale Störungen (z. B. KHK mit instabiler AP, Herzinfarkt vor weniger als 6 Wochen, hochgradige Aorten-, Mitralstenose)
- Gerinnungsstörungen
- akute Infektionen (Fieber, Leukozytose)
- Anämie (Hb <11,5 g/dl und Hkt <34 %)

###### ■ Durchführung

- Operationsterminplanung, Beginn der EBS ca. 35–40 Tage bis maximal 72 h vor Operation
- Entnahme von 400–500 ml Blut je Sitzung
- evtl. Substitution mit Kolloiden (→ weniger kollaptische Zustände)
- **Auftrennung** des gewonnenen Vollblutes in EK und FFP
- primär kurze Spendeintervalle (<1 Woche) → höherer Anstieg des Serumerythropoetins durch Anämisierung
- evtl. Anwendung der Bocksprungtechnik (Retransfusion älterer vorher entnommener EK bei simultaner weiterer Blutabnahme)
- Überwachung der Patienten für mindestens 30–60 min

- ▶ **Eisensubstitution:** oral (300–900 mg Eisen-II-Sulfat ≈ 100–300 mg Fe<sup>2+</sup> tgl.) oder 100–200 mg Eisensaccharat i.v. langsam als Kurzinfusion (**Cave:** allergische Reaktionen).
- evtl. Gabe von rh-**Erythropoetin** bei Eigenblutspende (100–150–[400] IE/kg 2-mal wöchentlich s.c., ab 2. Lebensjahr) → immer simultane Eisengabe
- ▶ **Vorteile**
  - Ersatz von eigenen Gerinnungsfaktoren durch Eigen-FFP
  - möglicher Infektionsschutz durch körpereigene Immunglobuline
  - Stimulation der Erythropoese

##### Präoperative Eigenplasmapherese (PPH)

###### ■ Indikationen

Planbare Operation mit zu erwartenden großen Wundflächen (auch bei anämischen Patienten durchführbar).

###### ■ Kontraindikationen

Siehe EBS, außer Anämie.

###### ■ Durchführung

- Operationsterminplanung
- Entnahme von 600–900 ml (10–15 ml/kg) Plasma je 30–90 min Sitzung
- evtl. Substitution mit Kolloiden (→ weniger kollaptische Zustände)
- Überwachung der Patienten für mindestens 30–60 min
- ▶ **Vorteile:**
  - Beginn der PPH schon viele Monate vor dem Eingriff möglich
  - Ersatz von eigenen Gerinnungsfaktoren
  - möglicher Infektionsschutz durch körpereigene Immunglobuline
  - Stimulation der Erythropoese
  - auch bei sehr alten Patienten ohne Probleme durchführbar
- ▶ Zwei Verfahren
  - Membranfiltration
  - Zentrifugation: höherer Gerinnungsfaktorengehalt und Restthrombozytenzahl als bei Membranfiltration (5000 U/min → thrombozytenarmes Plasma, 3.500 U/min → thrombozytenreiches Plasma)

## Intra- und postoperativ

### Isovolämische Hämodilution

#### ■ Indikationen

Zu erwartender Blutverlust >1.000 ml und Hkt >34 %.

#### ■ Kontraindikationen

- Koronar- und Herzinsuffizienz (Herzinfarkt weniger als 3 Monate zurückliegend, Herzklappenfehler)
- schwere restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen
- Anämie <11 g/dl
- SIRS, Hypovolämie, Schock
- Fieber
- Eiweißmangel

#### ■ Durchführung

Präoperativ Entnahme von bis zu 15 ml/kg Vollblut und Ersatz durch Kolloide.

#### Formel nach Gross:

$$\frac{\text{entnehmbares Blutvolumen} = \text{geschätztes Blutvolumen} (\approx 70 \text{ ml/kg}) \times (\text{Hkt}_0 - \text{Hkt}_{\text{Ziel}})}{(\text{Hkt}_0 + \text{Hkt}_{\text{Ziel}})/2}$$

$\text{Hkt}_0$  = Ausgangshämatokrit

$\text{Hkt}_{\text{Ziel}}$  = Zielhämatokrit

- Entnahme von 350–450 ml pro Beutel
- Transfusion in umgekehrter Reihenfolge der Abnahme
- Lagerung bei Raumtemperatur auf einer Rüttelmaschine zur Erhaltung der Thrombozytenfunktion bis zur 6. h, sonst im Kühlschrank lagern
- Standardtransfusionfilter (170–200  $\mu\text{m}$ ) verwenden
- bei der präoperativen Hämodilution kann auf einen ABO-Identitätstest vor Retransfusion verzichtet werden, wenn die Eigenblutkonserve beim Patienten verweilt und weder ein räumlicher noch personeller Wechsel zwischen Entnahme und Retransfusion erfolgt ist! Retransfusion innerhalb von 6 h
- Vorteile:
  - Verbesserung des postoperativen Gerinnungsstatus, bessere Rheologie

- keine Schädigung der retransfundierten Erythrozyten durch den Sauger im Vergleich zur MAT

#### Effekte

- Deutliche kardiale Nachlastsenkung: EF  $\uparrow$ , SV  $\uparrow$ , HZV  $\uparrow$  (über höheres SV),  $\text{DO}_2$   $\downarrow$
- verstärkte  $\text{O}_2$ -Extraktionsrate (kritischer Hb-Wert ohne erhöhte Koronarperfusion 8,8 g/dl und mit gesteigerter Koronarperfusion bei 4,4 g/dl)
- Rechtsverschiebung der  $\text{O}_2$ -Dissoziationskurve durch Zunahme von 2,3-DPG
- Abnahme der Blutviskosität

### Maschinelle Autotransfusion (MAT)

#### ■ Indikationen

Elektiv- oder Akutoperation mit zu erwartendem hohem Blutverlust (>1.000 ml).

#### ■ Kontraindikationen

- Operation in infektiösen oder kontaminierten Gebieten
- Tumorchirurgie

#### ■ Durchführung

- Sammeln von Blut aus dem Wundgebiet in einem sterilen Beutel (Vacufix) oder Reservoir mittels Doppellumensauger (heparinisierter NaCl läuft über ein Lumen zur Saugerspitze und wird zusammen mit dem Blut über das 2. Lumen wieder aufgesogen), Sog: 80–100 mmHg
- Antikoagulation mit heparinierter NaCl-Lsg. (15.000 IE Heparin auf 500 ml NaCl 0,9 %  $\rightarrow$  Verhältnis zu Blut 1:5–1:10)
- die Aufbereitung (Zellseparation) des in einem Reservoir gesammelten Blutes erfolgt durch einen sog. **Cellsaver**
- nach ausreichender Füllung des Reservoirs wird es durch eine Rollerpumpe in eine Zentrifugenglocke gepumpt. Dort wird das leichtere Plasma nach oben gedrängt und in den Abfallbeutel entleert, anschließend erfolgt ein Waschvorgang mit NaCl 0,9 %, der mehrfach wiederholt werden kann. Nach Beenden des Waschens wird das Erythrozytenkonzentrat in einen Transfusionsbeutel gepumpt

- ▶ Rund 80 % der Erythrozyten können unzerstört zurückgewonnen werden.
- ▶ Hkt der Erythrozytenlösung: 55–75 % (abhängig von Ausgangs-Hkt des Patienten, Verdünnung im Operationsgebiet und Anzahl der Waschvorgänge).
- ▶ Hohe Qualität der Erythrozyten ( $O_2$ -Transportfunktion, Überlebenszeit und osmotische Resistenz).
- ▶ Das komplette Plasma sowie Zellfragmente, freies Hämoglobin, aktivierte Gerinnungsfaktoren, aber auch Heparin werden zum größten Teil ausgewaschen.
- ▶ Elimination von Medikamenten und Anästhetika (**Cave:** bei Phäochromozytom nur ungenügende Auswaschung der Katecholamine).
- ▶ Bei der Transfusion von durch Cellsaver gewonnenem Eigenblut sollten zur Retransfusion Mikrofilter (10–40  $\mu\text{m}$ ) verwendet werden.
- ▶ In der Regel durch Autotransfusion keine Veränderungen von Gerinnung, Elektrolytgleichgewicht und hämatologischen Werten, außer: bei hohen Autotransfusionsmengen kann es zu messbaren Veränderungen durch Heparineinschwemmung kommen (heparinisierte Waschlösung). In diesem Fall ist das Heparin durch adäquate Protamingaben zu antagonisieren.

### Weitere fremdblutsparende Maßnahmen

- Gewebeschonende Operationstechnik mit akribischer Blutstillung
- kontrollierte Hypotension
- Konzept der permissiven perioperativen Anämie
- postoperative Drainagenretransfusion?
- medikamentöse Beeinflussung des Blutverlustes:
  - rechtzeitiges Absetzen von Thrombozytenaggregationshemmern und Umstellen auf Heparinperfusor
  - Antifibrinolytika: Aprotinin (Trasylol) → Hemmung der Fibrinolyse und der durch Thrombozytenaggregationshemmer induzierten Blutungsneigung
  - Desmopressin (Minirin) führt zu einer  $\uparrow$  Thrombozytenausschwemmung aus Knochenmark

## 4.5 Transfusionsgesetz (TFG)

Blut und Blutkomponenten unterliegen in Deutschland dem Arzneimittelgesetz.

### Wesentliche Punkte des Transfusionsgesetzes

- Inkrafttreten am 07.07.1998 mit Ausnahme von § 15 TFG (Qualitätssicherung) und § 22 TFG (epidemiologische Daten). Inkrafttreten von § 15 am 07.07.2001, § 22 am 07.07.2000
- **Dokumentationspflicht** gemäß § 14 für folgende Produkte:
  - **Eigenblut**
  - **Fremdblut** + Komponenten (Erythrozytenkonzentrate etc.)
  - **Blutprodukte** bzw. **Plasmaderivate** ( $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitoren, [**Albumin**], C1-Inhibitor, **Fibrinkleber**, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX, XIII; Prothrombinkomplex-Präparate [PPSB], **AT III**, **FFP**, **Immunglobuline**, Interferone, Plasminogen, Plasmaproteinlösung, Protein C, **Serumcholinesterase**, Transferinfaktor, G-CSF im Rahmen der Stammzelltransfusion [sonst nicht dokumentationspflichtig])
  - **Stammzellen**
- Dokumentation auch von **nicht angewandten/applizierten** Blutprodukten (§ 17)
- Überwachung der Einhaltung des TFG durch einen zu benennenden **Transfusionsverantwortlichen** bzw. Bildung einer **Transfusionskommission** in Krankenhäusern mit Spendeinrichtung oder transfusionsmedizinischem Institut
- Meldung des jährlichen Hämostatikaverbrauchs bzw. Anzahl der behandelten Patienten mit angeborener Hämostasestörung (§ 21)
- Meldung von **unerwünschten Arzneimittelwirkungen** (UAW) gemäß § 16
- Implemetierung einer Qualitätssicherung (§ 15)
- bei Verdacht auf transfusionsbedingte Infektionen Unterrichtungspflicht der betroffenen Spendeinrichtung bzw. des pharmazeutischen

Unternehmens und ggf. Rückverfolgung der spendenden Personen (§ 19)

- ▶ Aufbewahrung der Dokumentation für 15 Jahre
- ▶ Weitere Informationen, Links und Originaltexte finden sich u. a. an folgenden Stellen:
  - <http://www.bundesanzeiger.de> (Originaltext des Transfusionsgesetzes)
  - <http://www.pei.de> (Paul-Ehrlich-Institut: Transfusionsgesetz mit Kommentar und Diskussion)
  - <http://www.rki.de> (Voten des Arbeitskreis Blut)
  - <http://www.aerzteblatt.de> (offizielle Verlautbarungen der Bundesärztekammer)
  - <http://www.dgti.de> (Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie)
  - <http://www.gth.de> (Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung)

### Ausgewählte Literatur

- ASA (1996) Practical guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84: 732–747
- Barthels M (2000) Effect of inhibitors on the use of clotting factor concentrates. *Dtsch Med Wschr* 125: 17–20
- Bundesärztekammer (2002) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Bundesärztekammer (2003) Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 3. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Eckstein R (2004) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
- Heddle NM (1999) Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 6:420–426
- Hellstern P et al. (1999) Prothrombin complex concentrates: Indications, contraindications, and risks: A task force summary. *Thromb Res* 95, 53–56
- Kopko PM, Holland PV (1999) Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 105: 322–329
- Kretschmer V et al. (1997) Notfall- und Massivtransfusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 24: 106–113
- Mueller-Eckhardt C (2003) Transfusionsmedizin, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F et al. (2001) Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 113: 24–31
- Reil A, Bux J (2007) Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 104 (15): A 1018–1023