

Blut und Blutprodukte

M. Fresenius

- 4.1 Blutgruppen – 90
- 4.2 Blutprodukte – 91
- 4.3 Transfusion – 97
- 4.4 Transfusionsgesetz (TFG) – 107

- Ausgewählte Literatur – 108

4.1 Blutgruppen

4.1.1 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 A₁ und A₂ unterteilen. Der Hauptunterschied zwischen den Untergruppen besteht darin, dass die Agglutination von A₁-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 A₁ und A₂ sehr selten auftreten und nur sehr schwach sind (Verteilung: A₁ ≈ 20 %, A₂ ≈ 80 %).

4.1.2 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
- **Rhesusformel Ccddee (als Empfänger Rh-neg, als Spender Rh-pos).**

4.1.3 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

Tab. 4.1 Blutgruppenhäufigkeiten

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

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 (A₂, 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-Fya), Lewis (Anti-Lea Anti-Leb).
- **Irreguläre AK gegen die Untergruppen im ABO-System** (Anti-A₁, Anti-H) besitzen sehr

4.2 · Blutprodukte

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

- **Das früher eingesetzte Frisch- bzw. Vollblut darf nicht mehr in den Verkehr gebracht und transfundiert werden! Heutzutage werden nur noch Eigen- und Fremd-Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma (FFP) sowie gepoolte oder durch Plasmaparese gewonnene Thrombozytenkonzentrate (TK) transfundiert!**

Historie der Bluttransfusion

- 1628 William Harvey entdeckt den Blutkreislauf
- 1666 Erste Bluttransfusion zwischen Hund und den englischen Arzt Richard Lowen
- 1667 Jean-Baptiste Denis führt die erste dokumentierte, erfolgreiche Blutübertragung von Lammblut auf den Menschen durch
- 1818 Erste Bluttransfusion von Mensch zu Mensch wurde im Londoner St. Guy's Hospital durchgeführt (0,5 l Blut von verschiedenen Spender). Er stirbt an diesem Eingriff
- 1884 Salzlösung wird aufgrund der gehäuften Abwehrreaktionen gegen Milch als Blutersatz verwendet
- 1901 Der Wiener Pathologe Karl Landsteiner entdeckt das ABO-Blutgruppensystem (Nobelpreis 1930)
- 1902 Alfred von Decastello und Adriano Sturli entdecken die vierte Bluthauptgruppe AB
- 1915 Richard Lewisohn vom Mount Sinai Hospital in New York verwendet erfolgreich erstmals Natriumcitrat als Gerinnungshemmer. Damit kann Blut erstmals gelagert werden und muss nicht direkt vom Spender zum Empfänger übertragen werden
- 1925 Karl Landsteiner entdeckt zusammen mit Phillip Levine 3 weitere Blutgruppen: N, M und P
- 1939/1940 Das Rhesus(Rh)-Blutgruppensystem wird von Landsteiner, Wiener, Levine und Stetson entdeckt und als Ursache für die meisten negativen Reaktionen bestimmt

- 1940 Edwin Cohen zerlegt erstmals mittels seiner neuen Methode, das Blutplasma in Fraktionen (Albumin, Gammaglobulin und Fibrinogen), die in den klinischen Einsatz kommen
- 1985 HIV-Tests für Blutkonserven werden in den USA eingeführt
- 1990 Der erste Test für Hepatitis C wurde eingeführt
- 1992 Spenderblut wird routinemäßig auf HIV-1- und HIV-2-Antikörper getestet
- 1996 Start der Tests auf das HIV-Antigen p24 (Nachweis eines speziellen Virus-Proteins)
- 2001 Verbindliche Einführung der Leukozyten-depletion
- Seit 2005 Verbreitung des Patient-Blood-Management

4.2.1 Stabilisatoren und Additivlösungen für Erythrozytenkonzentrate

Stabilisatoren

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

Additive Lösungen

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, Guanodin, Natriumchlorid (NaCl), Aqua ad inject., Mannitol

■ Tab. 4.2 Stabilisatoren

Zitrat	Antikoagulation (fällt ionisiertes Kalzium aus und hemmt somit Gerinnung)
Phosphat	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 ↓ → Linkverschiebung der O ₂ -Bindungskurve → schlechtere O ₂ -Abgabe ans Gewebe (analog: pH ↑, CO ₂ ↓, Temperatur ↓)
Adenin	Lagerungsfähigkeitsverlängerung
Dextrose, Glukose	Erythrozyten-Glykolyse → die energiereichen Phosphate bleiben erhalten

■ Tab. 4.3 Übersicht Erythrozytenkonzentrate

Präparat	Volumen (ml)	Hämatokrit (%)	Restanteil des Vollblutes (%)		
			Erythrozytenmasse	Leukozyten	Plasma
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	<5
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

- Lagerung bei 2–6°C (erschütterungsfrei) bis 49 Tage

Lagerung

EKs 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.

4.2.2 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 teilweise 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 1×10^6 Zellen pro EK nicht übersteigen. Leukozytendepletierte 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)

■ 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 Indikationen

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

■ Relative Indikationen

- 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 → verminderter Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation, günstige Beeinflussung des postoperativen Verlaufs von Autoimmunerkrankungen wie z. B. Morbus Crohn.
- Die Gabe von Fremdblut führt zur Erhöhung der Infektionsrate, Erhöhung von Tumorrezi-

■ Tab. 4.4 Blutgruppenkompatible Gabe von FFP

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

divraten bei Karzinompatienten, der Krankenhausmortalität, der Verlängerung der Krankenhausliegezeit! Des Weiteren existiert der Verdacht auf eine erhöhte Leukämierate nach Fremdblutgabe → restriktive Transfusionspolitik und Maßnahmen zur Vermeidung von Fremdblutgaben wie z. B. Patient Blood Management, das Anheben der Transfusionschwelle sowie das Führen von Transfusionstrigger-Checklisten! Gabe von intravenösen Eisen (z. B. Ferinjekt) und/oder Erythropoetin bei Eisenmangelanämie (zurzeit für diese Indikation keine offizielle Zulassung!), präoperative Therapie von Anämien bei chronischen Erkrankungen, maschinelle Autotransfusion (MAT), Wiederaufbereitung von Drainagenblut, schonende Operationstechniken.

4.2.3 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 Plasmapherese (≈600 ml) gewonnen worden ist
- Antikoagulanzen: Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin (CPDA)
- physiologische Zusammensetzung prokoagulatorischer und profibrinolytischer Faktoren
- **gerinnungsaktive Qualität von Frischplasmen** 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)

4.2 · Blutprodukte

- 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 % der Ausgangsaktivität vorhanden, nach 6 h 0 %**

- zulässiger Restzellgehalt:
 - Erythrozyten: <1000/µl
 - Leukozyten: <500/µl
 - Thrombozyten: <20.000/µl
- Proteinkonzentration: 60 g/l
- **Lagerung:** bei –30°C: bis 1 Jahr, bei –40°C: bis 2 Jahre, bei –70°C: bis 3 Jahre

■ Indikationen

- angeborener Faktor-V- und -XI-Mangel (es gibt keine Einzelfaktorenpräparate hierfür)
- Lebererkrankungen mit aktiver klinischer Blutung
- 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
- evtl. Verdünnungskoagulopathie infolge Massivtransfusion
- evtl. Notfallindikation beim Hämophiliepatienten
- evtl. Verbrauchskoagulopathie
- **Gabe von FFP bei Kindern:**
 - bei Quick <40 %, PTT >150 % der Norm und Fibrinogen <0,75 g/l bzw.

- spätestens bei 1- bis 1,5-fachen Verlust des geschätzten Blutvolumens

Dosierung

- **Faustregel:** 1 ml/kg FFP → Erhöhung des Faktorengehalts um ≈1–2 %
- **Massivtransfusion:** EK: FFP = 3:1 bis notfalls 1:1
- **Leberausfall:** 10–20 ml/kg, initial 4 Einheiten, Tagesbedarf ≈8 Einheiten

■ 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
 - Alkoholfraktionierung
 - photodynamische Einzelplasmabehandlung mit Methylenblau 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

4.2.4 Thrombozytenkonzentrat (TK)

(■ Tab. 4.5)

Herstellung

- **Poolthrombozyten** bestehend aus 4–6 Einzelspender-TK enthalten bis $24\text{--}36 \times 10^{10}$ Thrombozyten
- **Hochkonzentrat (Thrombozytapherese)** enthalten bis $20\text{--}40 \times 10^{10}$ Thrombozyten und je nach Herstellungsverfahren $10\text{--}500 \times 10^6$ Leukozyten und bis zu 30×10^8 Erythrozyten
- **leukozytendepleiertes TK** kann sowohl aus Pool-TK als auch aus Thrombozytapherese-TK durch spezielle Filter hergestellt werden. Eine Leukozytenreduktion auf 1×10^4 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 ($>22 \pm 2^\circ\text{C}$) 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 Lebertransplantation evtl. erst bei $<10.000/\mu\text{l}$ wegen möglicher Sensibilisierung)

■ 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)

! **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: $50 \times 10^3/\mu\text{l} \times 70 \text{ kg} \times 70 \text{ ml/kg} \times 1,5 = 50 \times 10^3/\mu\text{l} \times 4900 \times 10^3 \mu\text{l} \times 1,5 = 367 \times 10^9 \approx 3,6 \times 10^{11}$
- 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

■ Besonderheiten

- Nur 60–70 % finden sich in der Blutzirkulation wieder, der Rest wird bei Erstpassage in der Milz abgefangen (daher $\times 1,5$).

■ **Tab. 4.6** Blut-Normalwerte (gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer 2008)

Parameter	Normalwerte (konventionelle Einheit)	
Hämatokrit	♂: 41–50 %	♀: 46 %
Erythrozyten	♂: 4,5–5,9 Mio./ ml	♀: 4,0–5,2 Mio./ ml
Hämoglobin	♂: 14–18 g/dl (8,7–11,2 mmol/l)	♀: 12–16 g/dl (7,5–9,9 mmol/l)
MCH	27–34 pg	
MCHC	30–36 g/dl	
MCV	85–98 fl	

- 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-pos-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

4.3.1 Indikationen zur Transfusion

- eine **Anämie** in der perioperativen Phase führt zu einer **Zunahme der Mortalität**:
 - ohne Anämie: 0,78 %
 - milde Anämie: 3,53 %
 - schwere Anämie: 10,2 %
- Für die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten lassen sich keine obligaten unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Anhaltswerte geben **■ Tab. 4.6, ■ Tab. 4.7, ■ Tab. 4.8 und ■ Tab. 4.9** 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 O₂-Versorgung des Gewebes noch gewährleistet ist)!
- **Aktuelle Indikationen**
 - Hb-Konzentration <6,0 g/dl bzw. Hkt <20 %
 - Hb-Konzentration zwischen 6,0 und 10,0 g/dl und bei klinischer Symptomatik wie Tachykardie, Hypotension, Dyspnoe, neu aufgetretene regionale, myokardiale Wandbewegungsstörungen im Echo
 - pvO₂ <32 mmHg
 - Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung <60 %
 - globale O₂-Extraktionsrate >50 %

Tab. 4.7 Transfusionstrigger (gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer 2008)

Hb-Bereich	Risikofaktor/Transfusionstrigger	Transfusion	Evidenz
≤6 g/dl bzw. ≤3,7 mmol/l		Ja*	1C+, Soll
>6–8 g/dl bzw. > 3,7–5,0 mol/l	Keine Risikofaktoren, adäquate Kompensation	Nein	1C+, Soll
	Risikofaktoren vorhanden, eingeschränkte Kompensation	Ja	1C+, Soll
	Hinweise auf anämische Hypoxämie (Physiologische Transfusionstrigger)	Ja	1C+, Soll
>8–10 g/dl bzw. > 5,0–6,2 mol/l		Ja	2C, Könnte
>10 g/dl bzw. >6,2 mol/l		Nein*	1A, Soll

* in Einzelfällen kann ein niedriger Hb-Wert toleriert bzw. ein höherer Hb-Wert indiziert sein!

Tab. 4.8 Hb- und Hkt-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	18–20	12–16	40–50
KHK-Patient	8–10	30		

Grenzwerte werden gegenwärtig nicht einheitlich beurteilt

Tab. 4.9 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 1,5-fachen 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/μl

4.3 · Transfusion

- einer um **mehr als 50%** von der Ausgangssituation gesunkener O₂-Verbrauch, der nicht anderweitig erklärt werden kann
- Laktatazidose >2 mmol/l
- myokardiale und zerebrale **Ischämieanzeichen** trotz ausreichender Isovolumämie → ST-Streckensenkungen >0,1 mV oder ST-Hebungen >0,2 mV für eine Dauer von mindestens 1 min in den Ableitungen II und V₅

Die restriktive Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Hb-Transfusionswert <7,0 g/dl vs. <10 g/dl) führte in einer von Herbert veröffentlicht großen randomisierten Studie zu keiner Zunahme der 30-Tage- und der Krankenhausmortalität.

- **Mehr als 14 Tage lang gelagerte Erythrozytenkonzentrate scheinen ungeeignet zu sein, die globale und lokale O₂-Versorgung beim kritisch-kranken Patienten zu verbessern!**

4.3.2 Maximal tolerabler Blutverlust (MTBV)

$$\text{MTBV} = \frac{(70 \text{ ml/kg}) \times (\text{Hkt}_o - \text{Hkt}_{\min})}{(\text{Hkt}_o - \text{Hkt}_{\min}) / 2}$$

- Hkt_o = Ausgangshämatokrit
- Hkt_{min} = minimaler Hämatokrit
- **Für das Überleben von (Myokard-)gewebe ist ein unterer O₂-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 überleben → 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 CO₂ und keiner über das Maß des Hämodilutionseffektes hinausgehende Beeinflussung der Gerinnung zu bevorzugen.

Dosierung

– Faustregel

- 3–4 ml/kg EK → Erhöhung des Hb um ≈ 1 g/dl oder:
- Erforderliches Volumen = Blutvolumen (≈70 ml/kg) × Hkt_{Wunsch} – Hkt_{Aktuell}
- Hkt_{Wunsch}: gewünschter Hämatokrit
- Hkt_{Aktuell}: aktueller Hämatokrit

4.3.3 Patient-Blood-Management

Um eine restriktive Transfusionspolitik auch auf der Intensivstation durchführen zu können, sollte auch in diesem medizinischen Bereich das Konzept des Patient-Blood-Managements umgesetzt werden:

Optimierung des Erythrozytenvolumens

- Stimulation der Erythropoese durch Eisengabe zum Ausgleich des totalen Eisendefizits (TID)* und/oder Erythropoetin (EPO): 300–700 U/kg KG zweimal wöchentlich über 3 Wochen
- *TID (mg) = Gewicht (kg) × (Zielhämoglobin-aktuellen Hämoglobin in g/dl × 0,24) + Eisenspeicher (500 mg)
- Berücksichtigung von anämiebegünstigenden Medikamenteninteraktionen

Minimierung von Blutungen und Blutverlusten

- optimales **Hämostase/Gerinnungsmanagement** z. B. mittels ROTEM → Vermeidung von Nachblutungen
- Aufrechterhaltung einer **Normothermie** bzw. schnelle Wiedererwärmung (Ausnahme: indizierte Hypothermie z. B. nach Reanimation bei KF) → bessere Hämostase

■ Tab. 4.10 Bestimmung der Blutgruppe

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

- Minimierung des interventionellen und diagnostischen Blutverlustes (keine Routinelabor, Verwendung spezieller Blutabnahmesets, ...)
- **autologe Blutrückgewinnung** (Aufbereitung des Drainageblutes mittels Cell-Saver)
- Prophylaxe der oberen gastrointestinalen Blutung → Gabe von Protonenpumpenblocker bei Risikopatienten
- Vermeidung und zeitnahe Behandlung von Infektionen → Vermeidung einer **Infektanämie**

Erhöhung und Ausschöpfung der Anämietoleranz

- **Optimierung der Anämiereserve** → Aufrechterhaltung einer Normovolämie und normales Herzminutenvolumen
- **Maximierung der O₂-Versorgung** → Gabe von O₂, Optimierung der Beatmung (Hyperoxie) und der Hämodynamik, evtl. Gabe von Katecholaminen, PEEP-Beatmung,...
- **Reduktion des O₂-Bedarfes** → Einhaltung der Normothermie (Antipyretika bei Fieber), evtl. milde Hypothermie, Thyreostatika bei Hyperthyreose, adäquate Analgosedierung evtl. mit Muskelrelaxation im Einzelfall, Therapie des unbehandelten arteriellen Hypertonus,...
- strenge Indikationsstellung zur Bluttransfusion → Festlegung des **patientenspezifischen Transfusionstrigger**

Anmerkung: Deutschland hat im EU-Vergleich eine sehr hohe Transfusionsrate: 57,3 EK pro 1000 Einwohner vs. 36,1 in England und 34,4 in Frankreich, EU-Durchschnitt 40 EK pro 1000 Einwohner

pro Jahr (Zahlen aus dem Jahr 2008). Im Jahr 2011 wurden 4,3 Mio. Erythrozytenkonzentrate in Deutschland transfundiert!

4.3.4 Verträglichkeitstests (Prophylaxe hämolytischer Transfusionsreaktionen)

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

- Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors (■ Tab. 4.10)
- Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test) beim Empfänger und Spender
- Kreuzprobe
- Überprüfung des Blutgruppenbefundes, der Kreuzprobe und der Konserve
- Bedside-Test vom Patienten

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**) und umgekehrt (**Minorteil**) 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 AB0-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.

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)

4.3.5 Auswahl von Erythrozytenkonzentraten (■ Tab. 4.11)

➤ **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

■ Tab. 4.11 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)

Patienten erneut Rh-pos-Blut übertragen, kann eine schwere hämolytische Transfusionsreaktion ausgelöst werden.

! **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 Empfängererythrozyten 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 bedenkenlich übertragen werden.

- Bei **Austauschtransfusionen an Neugeborenen** muss das für den Austausch herangezogene EK mit der AB0-Blutgruppe der Mutter und des Kindes kompatibel sein.

4.3.6 Nebenwirkungen und Komplikationen von Bluttransfusionen

- **»Infectious serious hazard of transfusion« (ISHOT):**
 - Übertragung von Hepatitis B-, C- und HIV-Infektionen sowie Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
 - Anstieg der Mortalität infolge Infektion und Ischämie (Murphy 2007)
 - Anstieg des Infektionsrisiko (3-fach höher) durch transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM)
- **»Non infectious serious hazard of transfusion« (NISHOT)**
 - febril-hämolytische und febrile nicht-hämolytische Reaktionen
 - erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome nach 10–20 Jahre nach Transfusion (Castillo 2010)
 - Anstieg des allergischen Risikos bzw. Alloimmunisierung
 - unspezifische Fieberreaktion infolge »storage damage« durch zulange Lagerung (»aged blood«) mit konsekutiver Freisetzung von Zytokinen (IgG- und α -TNF-Freisetzung) → Vermeidung durch kürzere Lagerungszeiten, Leukozytendepletion und Einsatz von Antipyretika

! **Induktion einer akuten Herzinsuffizienz (TACO = transfusions-associated circulatory overload) mit BNP-Anstieg und LVF-Einschränkung → Liegedauer ↑.**

Anmerkung:

- altes« Blut (ab >14 Tage Lagerungszeit) hat eine höhere Mortalität (2- bis 3-fach ↑, Mussallam 2011, Koch CG 2008, Murphy 2008)
- Kosten für ein EK in der Schweiz: ca. 450 €
- Häufigkeit von Transfusionszwischenfällen: ca. 1:5.000 (!)

Man kann zwischen immunologisch und nichtimmunologisch bedingten Komplikationen unterscheiden (■ Tab. 4.12).

Nachfolgend einige spezielle Nebenwirkungen:

■ **Tab. 4.12** Häufigkeiten unerwünschter Wirkung bei Transfusionen

Unerwünschte Wirkungen	Risiko je transfundierte Einheit
Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp	
– ohne tödlichen Ausgang	1:10.000–1:50.000
– mit tödlichem Ausgang	1:250.000–1:600.000
Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ	1:1.000–1:4.000
	1:100.000*
Nichthämolytische, febrile Transfusionsreaktion (NHFT)	<1:200 (EK)
	<1:5 (TK)
Posttransfusionelle Purpura	Einzelfälle
	1:600.000*
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*
Transfusionsassoziierte Graft-vs.-Host-Krankheit (GvHD)	1:400.000–1:1.200.000
Bakterielle Kontamination	1:500.000–1:4.700.000 (EK)
	1:1428 (TK)
Transfusionsassoziierte Virusinfektionen durch	
– HIV	1:4,3 Mio.
– HBV	1:360.000
– HCV	<1:10,88 Mio.
Transfusionsassoziierte Parasitosen	<1:10 ⁶
Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	Bisher kein Fall bekannt
Transfusionsassoziierte Gesamtmortalität (sicher/wahrscheinlich/möglich)	1:260.000 ^a

Modifiziert nach Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 3. Aufl., 2003
 * Zahlen abgeleitet aus Meldungen an das britische Register Serious Hazards of Transfusion (SHOT), <http://www.shotuk.org>

Hämolytische, febrile Transfusionsreaktion

■ Ursachen

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

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

■ Häufigkeit

- 1:10.000–1:50.000
- tödliche Reaktionen 1:250.000–1:600.000

- **Klinik**
 - 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
 - evtl. hochdosierte **Kortikoidgabe**
 - **Diurese stimulieren** (Volumen, Furosemid, Mannitol, Dopaminperfusor), ggf. Alkalisierung des Urins, evtl. 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)

- **Ursachen**
 - 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

- **Ursachen**
 - akute, isolierte Thrombozytopenie mit oder ohne Blutungsneigung etwa 1 Woche nach Transfusion aufgrund der Bildung **spezifischer Antikörper gegen Thrombozyten**
 - Inzidenz: 1:600.000, 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

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI-Syndrom)

- sehr **seltene** Komplikation, vor Einführung der Prävention lag die Inzidenz bei 1:65.000 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 und begleitendem 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

4.3 · Transfusion

■ **Pathogenese**

Leukozytäre Antikörper (AlloAK antiHLA-AKII-A2) 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**

— transfusionsassoziiertes Asthma-bronchiales 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

■ **Prophylaxe**

— Spenderausschluss von Frauen mit Schwangerschaftsanamnese seit 2001 in Deutschland!

Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion (TA-GvHD)

- 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, Epstein-Barr-Viren, Yersinien)
- Hepatitis B (theoretische Risiko: 1:360:000)
- Hepatitis C (theoretische Risiko: 1:10,8 Mio.)
- HIV (theoretische Risiko: 1:4,6 Mio.)
- Lues (Frischblut bis 72 h)
- Parvovirus B19: kann bei Schwangeren (fötale Infektion), Personen mit Immundefekt oder

gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen

- Parasitosen, insbesondere Malaria (Plasmodien), ferner Trypanosomen, Babesien, Leishmanien, Mikrofilarien und Toxoplasmen
- HTLV-II-Virus (neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, sicherheitshalber werden alle Spender, die sich länger als 6 Monate in England aufgehalten haben, von der Blutspende ausgeschlossen)

Metabolische Probleme

- **Citratintoxikation, Hyperkaliämie, Hypothermie**
- besonders bei Früh- und Neugeborenen, Massivtransfusion oder ausgeprägter Leberfunktionsstörung zu beobachten
- Vermeidung durch Ca-Glukonat oder CaCl₂ und vorherige Erwärmung auf 37°C

4.3.7 Nebenwirkungen von Leukozytentransfusion (■ Tab. 4.13)

- **Nichthämolytische, febrile Transfusionsreaktion (NHFT)**

! Zur Vermeidung der NHFT soll der Anteil transfundierter Leukozyten den Wert von $2,5 \times 10^8$ pro transfundierte Einheit, der auch **CALL-Wert** (»critical antigenic load of leucocytes«) genannt wird, nicht überschreiten.

- **Alloimmunisierung** gegen HLA-Merkmale der Klasse I (notwendige gleichzeitige Übertragung von Zellen mit HLA-Antigenen der Gruppe II [B-Lymphozyten, Makrophagen, aktivierte T-Zellen]) → Die für die Induktion einer Alloimmunisierung notwendige Dosis transfundierter Leukozyten wird als CILL-Wert (»critical immunogenetic load of leucocytes«) bezeichnet und beträgt 5×10^6 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

Tab. 4.13 Restleukozyten in Blutkomponenten

Blutkomponenten	Anzahl Zellen x 10 ⁶
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

Tab. 4.14 Verdünnung der Gerinnungsfaktoren

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

4.3.8 Massivtransfusion

Definitionen

Nicht einheitlich:

- Austausch des einfachen Sollblutvolumens (70 ml/kg) innerhalb von 24 h
- Austausch des 1,5-fachen 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 kommt es zur Verdünnung von plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Tab. 4.14). 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, Blutwärmegeräte

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

- Mikrofilter mit 10–40 µm verwenden!

Citratintoxikation bzw. Hypokalzämie

- **Kalzium** (ionisiertes Kalzium: Normalwert 1,1–1,4 mmol/l)
- Die Leber ist normalerweise in der Lage, das 100-fache 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 Ca²⁺ auftreten
- Ca²⁺-Substitution nicht routinemäßig, sondern nur bei erniedrigtem ionisiertem Kalziumspiegel, wenn keine Ca²⁺-Bestimmung möglich → ≈10 ml, Ca-Glukonat 10 % pro 4 EK oder FFP
- Ca²⁺-Substitution durch Ca-Glukonat oder CaCl₂

4.4 · Transfusionsgesetz (TFG)

- ❗ **Ca-Glukonat und CaCl₂ haben verschiedene Molarität, bei CaCl₂ wird mehr ionisiertes Ca²⁺ 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 CaCl₂ liefert mehr ionisiertes Ca²⁺ (**0,5 mmol/ml**) im Vergleich zu Ca-Glukonat 10 %

Hyperkaliämie

- abhängig vom Alter der Konserven (Azidose verstärkt die Hyperkaliämie)

Azidose

- ❗ **Überkorrektur, da Citrat in Leber zu Bikarbonat metabolisiert wird.**

2,3-DPG (2,3-Diphosphoglycerin) ↓

- mit Linksverschiebung der O₂-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 CaCl₂
- pro 10 EK 4–6 Thrombozytenkonzentrate

4.4 Transfusionsgesetz (TFG)

Blut und Blutkomponenten unterliegen in Deutschland dem Arzneimittelgesetz.

4.4.1 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** (α₁-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 Hämostatikverbrauchs bzw. Anzahl der behandelten Patienten mit angeborener Hämostasestörung (§ 21)
- Meldung von **unerwünschten Arzneimittelwirkungen** (UAW) gemäß § 16
- Implementierung 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

Publikationen

- ASA (1996) Practical guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84: 732–747
- Atzil S, Arad M, Glasner A, Abiri N, Avraham R, Greenfeld K, Rosenne E, Beilin B, Ben-Eliyahu S (2008) Blood transfusion promotes cancer progression: A critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology* 109:989–97
- Barthels M (200) Effect of inhibitors on the use of clotting factor concentrates. *Dtsch Med Wschr* 125: 17–20
- Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G (2009) Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: A single-center cohort study. *Anesthesiology* 110:574–81
- 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
- Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK (2010) Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 116: 2897
- Eckstein R (2004) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
- Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. (2011) Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 114(2): 283–292
- Hebert PC et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements for critical care. *NEJM* 340:409–417
- 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, S3–S6
- Höhneemann C, Bierbaum M, Heidler J, Doll D, Schöffski Q (2013) Kosten der Abrechnung von Blutkonserven im Krankenhaus. In: Potenziale innovativer Medizintechnik
- Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. (2008) Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 358: 1229–1239
- Kopko PM, Holland PV (1999) Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 105: 322–329
- Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT (2007). Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 116:471–9
- Kretschmer V et al. (1997) Notfall- und Massivtransfusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 24: 106–113
- Marik PE, Corwin HL (2008) Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*; 36: 2667–74
- 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
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD (2007) Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*; 116: 2544–52
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, et al. (2011) Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378(9800): 1396–1407
- Reil A, Bux J (2007) Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 104 (15): A 1018–1023
- Shander A, Hofmann A, Gombotz H, Theusinger OM, Spahn DR: Estimating the cost of blood: Past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:271–89
- Spahn, D, Moch, H, Hofmann A., Isbister J (2008) Patient Blood Management: The pragmatic solution for the problems with blood transfusion. *Anesthesiology* 109: 951–3
- Spahn, D, Moch, H, Hofmann A., Isbister J (2009) Patient Blood Management and Transfusion. *Anesthesiology: Volume* 111: 2: pp 445–446
- Spahn DR, Theusinger DM, Hofmann A (2012) Patient blood management is a win-win: a wake-up call. *Br J Anaesth* 108:889–892

Internetadressen

- <http://www.patiendbloodmanagement.de>
- <http://www.optimalblooduse.eu>
- <http://www.nba.gov.au/guidelines/review.html>
- <http://www.bloodmanagement.org>