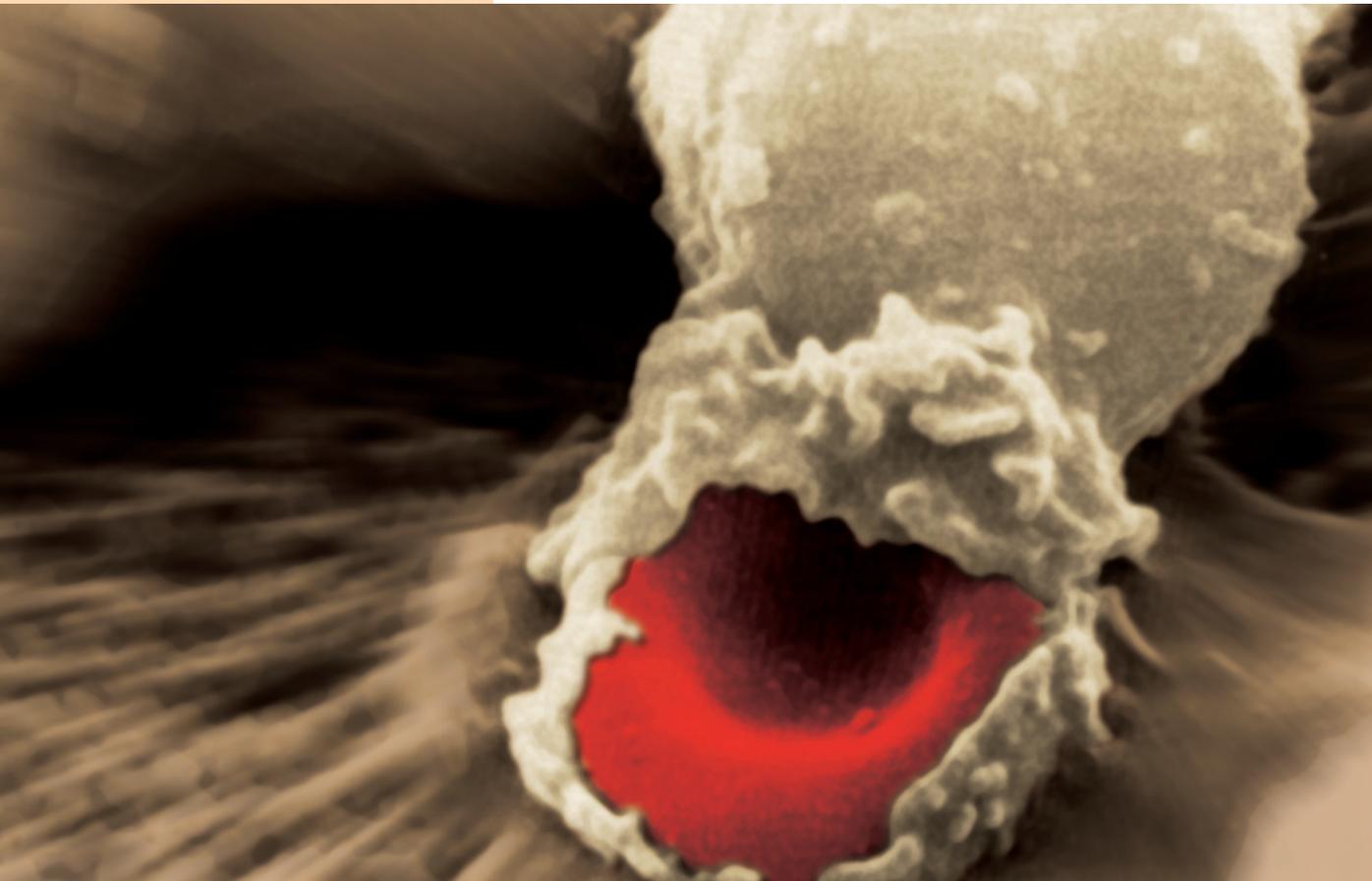


Ausgabe 2

2004

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin



Hämolytische Transfusionsreaktionen

Dr. med. Dr. phil. Erwin Strobel

Leserbriefe

Antworten auf Fragen aus der
Leserschaft

Deutsches Rotes Kreuz
DRK-Blutspendedienste





Impressum

Herausgeber:

Die Ständige Konferenz der Geschäftsführer der DRK-Blutspendedienste vertreten durch:

den Sprecher:

Dr. med. Hans Lefèvre,
Feithstraße 182,
58097 Hagen

den Vorsitzenden:

Leonhard Stärk,
Herzog-Heinrich-Str. 2,
80336 München

beteiligte und für die Regionalteile zuständige Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg -
Hessen gGmbH, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen
Roten Kreuzes, München

DRK-Blutspendedienst Berlin -
Brandenburg gGmbH, Berlin

DRK-Blutspendedienst
Mecklenburg-Vorpommern gGmbH,
Neubrandenburg

DRK-Blutspendedienst Nord gGmbH,
Lütjensee

Blutspendedienst der Landesverbände
des DRK Niedersachsen, Sachsen-
Anhalt, Thüringen, Oldenburg und
Bremen gGmbH, Springe

DRK-Blutspendedienst Sachsen
gGmbH, Dresden

DRK-Blutspendedienst West gGmbH,
Ratingen

Redaktion

(verantwortlich):

Dr. Bernd Küpper, München
Friedrich-Ernst Dümpe, Hagen
Feithstraße 182, 58097 Hagen

Tel.: 0 23 31/8 07-0

Fax: 0 23 31/88 13 26

Email: f.dueppe@bsdwest.de

Redaktion:

Dr. Jürgen Eler, Baden-Baden;
Dr. Günter Fischer, Chemnitz;
Jens Lichte, Lütjensee;

Dr. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;

Dr. Detlev Nagl, Augsburg;

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, Ulm;

Dr. Joachim Sternberger, Hagen;

Prof. Dr. Sybille Wegener, Rostock.

Mit Autorennamen gekennzeichnete
Fachartikel geben die Meinung des
Autors wieder und müssen nicht
unbedingt die Meinung der Redaktion
und der Herausgeber widerspiegeln.

Realisation:

concept-design GmbH & Co. KG
deltacity.NET GmbH & Co. KG

SIGMA-DRUCK GmbH

www.deltacity.net

Aufgaben:

Gesamtauflage: 35.000 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 2/2004, Seite ...

Inhalt

Vorwort

3-4

Prof. Dr. med. Harald Klüter

Hämolytische Transfusionsreaktionen

5-7

von Dr. med. Dr. phil. Erwin Strobel

- Vorbemerkungen

Akute hämolytische Transfusionsreaktion

8-22

- Ursachen
 - Major-Inkompatibilität
 - Minor-Inkompatibilität
 - Inter-Donor-Inkompatibilität
- Pathophysiologie
- Ausmaß
- Verlauf
 - Symptomatik
 - Differentialdiagnose
- Labor
 - Sofortuntersuchungen
 - Nachweis der Hämolyse
- Therapie
 - Sofortmaßnahmen
 - Medikamentöse Erstbehandlung
 - Weitere Behandlung
- Meldepflichten und Dokumentation
- Prävention

++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

23-27

- Pathogenese
- Symptomatik
- Labor
- Therapie
- Prävention

Literatur

23-27

Leserbriefe

30-33

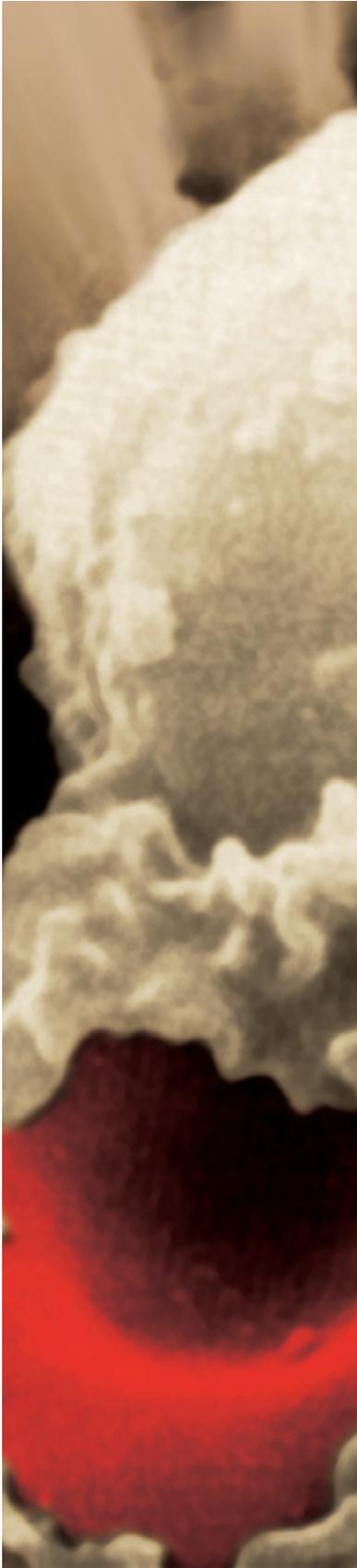
Antworten auf Fragen aus der Leserschaft

DRK-Leistungen 2003

34

Abo- und Redaktionsservice

35



Ärztlicher Leiter des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie
Fakultät für Klinische Medizin
Mannheim der Universität Heidelberg
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg - Hessen gGmbH



Prof. Dr. med. Harald Klüter

Bluttransfusionen sind aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Die schnelle Verfügbarkeit von Blutpräparaten ist eine Voraussetzung für eine jederzeitige chirurgische und notfallmedizinische Behandlung. Desweiteren sichern Blutpräparate die Therapie in der Transplantationsmedizin und in der Hämatologie und Onkologie. Bei allem unbestrittenen medizinischen Nutzen der Bluttransfusion gilt auch hier der Hippokratische Grundsatz *Primum Non Nocere* (lat.: zu allererst, nicht schaden!). Seit jeher war es deshalb eine der Aufgaben in der Medizin, die mit der Transfusion von Blut einhergehenden Risiken zu erkennen und ihnen wirksam zu begegnen. Der besonderen Bedeutung der Blutübertragung trug der Gesetzgeber durch Verabschiedung des 1998 in Kraft getretenen Transfusionsgesetzes Rechnung. Hier wurde der komplexe Prozess der Gewinnung und der Therapie mit Blutpräparaten verbindlich geregelt, wobei die Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts den jeweiligen Stand des medizinischen Fortschritts fortschreiben.

Die geschaffenen Regelwerke spiegeln die komplexen Abläufe bei der Therapie mit Blutpräparaten wider und machen deutlich, dass die Sicherheit der Bluttransfusion nicht allein von der Auswahl und Testung der

Blutspender abhängt, sondern auch von prätransfusionellen Laboruntersuchungen und der kontrollierten Anwendung der Präparate. Die im Rahmen internationaler Untersuchungen gewonnenen Daten über unerwünschte Wirkungen (sogenannte Hämovigilanz) belegen die Notwendigkeit dieser Verträglichkeitsuntersuchungen. So zeigen die in England im SHOT-Report des nationalen Bluttransfusionsdienstes erhobenen Daten, dass Transfusionsassoziierte Infektionsübertragungen nur einen kleinen Anteil (2,3 %) der gemeldeten Fälle ausmachen. In 2/3 der Fälle traten Nebenwirkungen durch unsachgemäße Anwendung, d. h. Fehltransfusion (67,1 %) auf, gefolgt von hämolytischen Transfusionsreaktionen (24,8 %). Diese Transfusionsreaktionen waren für etwa 60 % der tödlich verlaufenen Zwischenfälle verantwortlich.

Als hämolytische Transfusionsreaktion bezeichnet man eine Antikörpervermittelte Zerstörung von roten Blutkörperchen, entweder in der Blutbahn (intravasale Hämolyse) oder durch beschleunigten Abbau im Retikuloendothelialen System von Leber und Milz (extravasale H.). In beiden Fällen liegt das Zielantigen auf den Erythrozyten und die Antikörperbildung ist Folge einer vorausgegangenen Immuni-



sierung, sei es durch Schwangerschaft, durch Bluttransfusion oder durch eine Organtransplantation. Man bezeichnet sie deshalb auch als „irreguläre Antikörper“. Eine Ausnahmestellung nehmen die sogenannten „Natürlichen Antikörper“ ein, die insbesondere gegen Merkmale des ABO-Blutgruppensystems gerichtet sind. Diese entstehen nach Immunisierung gegen in der Umwelt vorkommende Antigene, die unseren Blutgruppenmerkmalen gleichen. Gleichwohl zeichnen sie für schwerwiegende hämolytische Transfusionsreaktionen verantwortlich und müssen bei der Auswahl der Blutpräparate berücksichtigt werden. Durch die sogenannte Verträglichkeitsprobe und die Blutgruppen- und Antikörperuntersuchung vor einer Bluttransfusion werden Blutgruppen-reaktive Antikörper zumeist entdeckt und hämolytische Transfusionsreaktionen in aller Regel vermieden. Diese vor einer Blutübertragung notwendigen Untersuchungen sind in den „Richtlinien zur Hämotherapie“ der Bundesärztekammer und des Paul-

Ehrlich-Instituts verbindlich vorgeschrieben. Trotz unauffälliger Laboruntersuchungen können dennoch Transfusionsreaktionen durch nachträgliche Immunisierung oder Titeranstieg (Boosterung) bereits vorhandener aber nicht-nachweisbarer Antikörper auftreten.

Treten hämolytische Transfusionsreaktionen auf, ist eine schnelle Erkennung der klinischen Symptomatik und die unmittelbare Behandlung für den Patienten u. U. lebensrettend. Besondere Aufmerksamkeit verdienen die vermeidbaren, zumeist auf individuellen Fehlern beruhenden Verwechslungen von Blutpräparaten und die damit verbundene Transfusion von Blutgruppen-inkompatiblen Erythrozyten. In der Literatur wird die Häufigkeit einer solchen Fehltransfusion mit 1 auf 10.000 Transfusionen angegeben. Damit wäre jeder 3.000 bis 5.000 Blutempfänger betroffen. Schwerwiegende und tödlich verlaufende Komplikationen treten in ca. 10% auf. Die Auswertung dieser Fälle zeigt, dass etwa 15% der Verwechslungen bereits

bei der Probenentnahme auftreten, 30% sind auf Fehler im Labor zurückzuführen. In der Mehrzahl der Fälle (55%) wurden jedoch die Blutpräparate bei der Transfusion vertauscht, und dies trotz einer vorgeschriebenen nochmaligen Überprüfung der Empfänger-Blutgruppe, dem sogenannten „Bed-Side-Test“. In der Summe der schwerwiegenden Transfusions-Komplikationen stellen diese Behandlungsfehler die häufigste Ursache dar.

Die in dieser Ausgabe erscheinende Übersicht von E. Strobel über „Hämolytische Transfusionsreaktionen“ verdient große Beachtung. In dem Beitrag werden nicht nur die Ursachen für hämolytische Reaktionen, sondern auch deren Therapie und die typischen Differentialdiagnosen aufgezeigt. Zur Vermeidung und schnellen Erkennung und Therapie dieser Komplikationen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen klinisch tätigen Ärzten und Transfusionsmedizinern unerlässlich.

*Prof. Dr. med. Harald Klüter
Institut für Transfusionsmedizin
und Immunologie
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg - Hessen*

*Friedrich-Ebert-Straße 107
D-68167 Mannheim
Tel.: 06 21 - 37 06-8 17
Fax: 06 21 - 37 06-8 18
E-mail: h.klueter@blutspende.de*

Institut für Medizinische
Mikrobiologie, Immunologie und
Krankenhaushygiene,
Städtisches Krankenhaus
München-Schwabing
(Komm. Leiter: Dr. H.-U. Schmidt),
Kölner Platz 1,
D-80804 München



Dr. med. Dr. phil. Erwin Strobel

Vorbemerkungen

Wie jedes andere Medikament können auch Blut- und Blutbestandteilkonserven „Nebenwirkungen“ haben, die zu negativen Folgen für den Patienten führen. (Man spricht in diesem Zusammenhang von sog. „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“.)

Eine Einteilung dieser unerwünschten Wirkungen kann nach dem **Zeitpunkt des ersten Auftretens der Symptome** der Nebenwirkung erfolgen (9):

- › **Sofortreaktionen**, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung auftreten (z. B. akuter hämolytischer Transfusionszwischenfall, fieberhafte oder allergische Reaktionen) und
- › **verzögerte Reaktionen** und Spätfolgen, die sich erst nach mehr als einem Tag manifestieren (z. B. Übertragung von Infektionskrankheiten, verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen).

Eine andere Einteilungsmöglichkeit beruht auf den **Ursachen** der unerwünschten Wirkungen:

- › **immunologische Ursachen** (z. B. Antikörper des Empfängers gegen Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten oder Plasmabestandteile der Konserve sowie Antikörper des Spenders gegen Erythrozyten oder Granulozyten des Empfängers)
- › **mikrobielle Ursachen** (z. B. Viren, Bakterien, Pilze oder Protozoen in der Blutkonserve)
- › **physikalische und chemische Ursachen** (z. B. Luftembolie, Hypervolämie, Zitratintoxikation, Transfusionshämolyse).

Gründe für das Auftreten der unerwünschten Wirkungen von Bluttransfusionen liegen vor allem in

- › **menschlichem Versagen** (z. B. Patientenverwechslung bei der Blutentnahme des Kreuzblutes oder der Durchführung der Transfusion),
- › **technischem Versagen** (z. B. Nicht-Erkennen eines irregulären Blutgruppenantikörpers bei der Kreuzprobe, bakterielle Kontamination einer Blutkonserve bei der Herstellung) und
- › **unvermeidbaren Folgen** der Transfusion selbst (z. B. Restrisiko der Infektionsübertragung, Stoffwechselstörungen bei Massivtransfusionen, Transfusionshämolyse).



Jede unerwünschte Wirkung einer Bluttransfusion macht eine gründliche **Ursachenklärung** erforderlich. Diese dient **nicht** irgendwelchen Schuldzuweisungen, sondern vielmehr einer adäquaten Behandlung des von der unerwünschten Wirkung aktuell betroffenen Patienten wie auch der Aufdeckung von Schwachstellen im organisatorischen, technischen oder personellen Bereich, um weitere derartige Zwischenfälle zu verhüten. Daher ist die Meldung der Nebenwirkungen von Bluttransfusionen durch den transfundierenden Arzt an die zuständige transfusionsmedizinische Stelle(n) des Krankenhauses (Blutdepot, Transfusionsbeauftragter, Transfusionsverantwortlicher) unbedingt erforderlich. Einzelheiten dieser Meldewege sind durch eine entsprechende Anweisung in der

transfundierenden Einrichtung zu regeln.
(12; 29; 31)

Daneben sollte seitens der behandelnden Ärzte auch mit der transfusionsmedizinisch zuständigen Stelle Kontakt aufgenommen werden, wenn der gewünschte **therapeutische Erfolg** der Verabreichung eines Blutproduktes nicht eintritt oder deutlich kürzer als erwartet anhält (z. B. fehlender Anstieg der Thrombozytenzahl nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten), da hierfür Ursachen vorliegen können, die durch eine spezielle Diagnostik aufgedeckt (z. B. HLA-Antikörper) und dann durch eine gezielte Bereitstellung der Blutprodukte behoben oder gemindert werden können (z. B. Einsatz von Thrombozytenkonzentraten HLA-kompatibler Spender).

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, dass nicht jede akute Zustandsverschlechterung eines Patienten **während** einer Bluttransfusion auch **durch** die Bluttransfusion verursacht sein muss (**Koinzidenz** von Ereignissen). Von der Transfusion unabhängige Ursachen der klinischen Symptomatik müssen stets in die Differentialdiagnose einbezogen werden (z. B. Fieberanstieg aufgrund einer beginnenden Sepsis mit Erregernachweis in den Blutkulturen des Patienten bei bakteriologisch einwandfreier Konserve). Dennoch gelten unerwartete Reaktionen des Patienten bei einer Bluttransfusion so lange als durch diese ausgelöst, bis das Gegenteil bewiesen ist.
(2; 8; 21; 23; 25; 27; 29; 30; 31)

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion

Immunologische Nebenwirkungen

akut

- › akuter hämolytischer Transfusionszwischenfall
- › fehlende Wirksamkeit der Transfusion (z. B. kein Anstieg der Thrombozytenzahl nach Thrombozytentransfusion)
- › fieberhafte, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
- › allergische Transfusionsunverträglichkeit
- › transfusionsassoziiertes nicht-kardiologisches Lungenödem (TRALI)





verzögert

- › verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion
- › Posttransfusions-Purpura
- › Graft-versus-Host-Erkrankung
- › Sensibilisierung gegen erythrozytäre, leukozytäre oder thrombozytäre Allo-Antigene
- › transfusionsbedingte Immunmodulation

Übertragung von Mikroorganismen

akut

- › Transfusion bakteriell oder durch Pilze kontaminierter Konserven
- › Übertragung von Mikrofilarien

verzögert

Übertragung von Infektionskrankheiten, verursacht durch

- › Viren (z. B. Hepatitis C, Hepatitis B, AIDS, Zytomegalie)
- › Bakterien (z. B. Lues, Brucellose)
- › Protozoen (z. B. Malaria)

Andere Komplikationen

akut

- › Transfusion hämolysierten Konservenblutes
- › Hämolyse im Transfusionsbesteck
- › Hypervolämie
- › Embolie (Luftembolie, Gerinnsel- oder Partikelembolie, Mikroembolien)
- › Hypothermie
- › Metabolische Nebenwirkungen, insbes. von Massivtransfusionen (v. a. Zitratintoxikation, Hyperkaliämie, Azidose, Verschlechterung der O₂-Versorgung der Gewebe durch zu alte Erythrozytenkonzentrate, Hämostasestörungen)
- › Fieberhafte Transfusionsreaktionen durch Zytokine, die freigesetzt wurden aus Leukozyten während der Konservenlagerung
- › Fieber durch bakterielle Pyrogene im Konservenbeutel
- › Hypotensive Reaktionen bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen
- › Lokale Schäden durch die Transfusion (z. B. Thrombophlebitis am venösen Zugang)

chronisch

- › Transfusionshäm siderose



Unter einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion versteht man den beschleunigten Abbau von Erythrozyten durch Allo-Antikörper gegen erythrozytäre Antigene beginnend während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Bluttransfusion.

Wenngleich die meisten Transfusionsunverträglichkeiten nicht durch eine Hämolyse hervorgerufen werden, sondern durch Unverträglichkeit von Leukozyten, Thrombozyten oder Plasmapbestandteilen des Blutspenders, so sind hämolytische Transfusionszwischenfälle doch wegen ihrer Schwere und möglicher forensischer Konsequenzen besonders gefürchtet.

Ursachen

Major-Inkompatibilität

Bei einer **Major**-Inkompatibilität werden die Erythrozyten der Blutkonserven (d. h. des Spenders) durch Allo-Antikörper des Empfängers zerstört. Erythrozytenhaltige Blutkonserven sind in diesem Zusammenhang insbesondere

- Erythrozytenkonzentrate,
- Granulozytenkonzentrate,
- Vollblutkonserven (heute nicht mehr in Gebrauch).

Bei den Antikörpern des Empfängers kann es sich um

- reguläre Antikörper (Isoantikörper des ABO-Systems) oder um
- irreguläre Antikörper, die der Empfänger beispielsweise infolge früherer Transfusionen oder Schwangerschaften gebildet hat, handeln.

Wichtigste Ursache einer – u. U. lebensbedrohlichen – Major-Inkompatibilität ist nicht eine technisch bedingte Fehlbestimmung der Blutgruppe oder eines Antikörpers im Labor, sondern eine Verwechslung des Patienten bei der Entnahme der Blutprobe (für die Blutgruppenbestimmung und für die Kreuzprobe) auf der Station, im OP bzw. in der

Ambulanz, eine Vertauschung der zu untersuchenden Proben im Labor oder eine Verwechslung des Patienten oder der Blutkonserven bei der Transfusion (3; 29; 31).

Minor-Inkompatibilität

Bei einer **Minor**-Inkompatibilität werden die Erythrozyten des Empfängers durch transfundierte Antikörper zerstört. Diese Antikörper können enthalten sein in

- Gefrorenen Frischplasmen (GFP) und Serumkonserven (20)
- Thrombozytenkonzentrat (intravenös applizierbaren) Immunglobulinpräparaten (17) und
- Gerinnungsfaktorenkonzentrat (ehemalige Faktor VIII-Konzentrate geringer Reinheit)
- Vollblutkonserven (heute nicht mehr in Gebrauch).

Für eine Minor-Inkompatibilität sind meist Isoantikörper des ABO-Systems verantwortlich, wenn große Mengen ABO-unverträgliches Plasma (z. B. GFP oder Thrombozytenkonzentrate) transfundiert werden. Auch die in Immunglobulinkonzentrat oder in früheren Faktor VIII-Konzentrat niedriger Reinheit enthaltenen Isoagglutinine können bei außergewöhnlich hohen Dosierungen eine hämolytische Reaktion aus-



lösen. Irreguläre Antikörper werden zumeist durch einen Antikörpersuchtest des gespendeten Blutes bei der Konservenherstellung gefunden. Da Plasmen solcher Spender nicht als GFP ausgegeben werden, haben irreguläre Blutgruppenantikörper für Minor-Inkompatibilitäten meist keine Relevanz.

Kleine Mengen von Isoagglutininen, die noch in Erythrozytenkonzentraten enthalten sind, sind in der Regel ebenfalls ohne Bedeutung, da sie

- im Empfängerblut verdünnt werden,
- an ABO-Antigene der Gefäßendothelzellen gebunden werden,
- bei ABH-Sekretoren von löslichen Blutgruppensubstanzen gebunden werden können und da
- bei großen Transfusionsvolumina (schwere Blutung, Austauschtransfusion) die ABO-ungleichen Erythrozyten des Empfängers durch die Blutung bzw. die vorherige Blutentnahme entfernt wurden.

Inter-Donor-Inkompatibilität

Bei einer **Inter-Donor**-Inkompatibilität können transfundierte An-

tikörper einer Blutkonserve mit erythrozytären Antigenen einer weiteren transfundierten Blutkonserve reagieren. Diese Reaktionen betreffen i. d. R. nur die Isoantikörper des ABO-Systems, da die Menge evt. irregulärer Antikörper im Restplasma von Erythrozytenkonzentraten für relevante Reaktionen meist nicht ausreicht.

Wurden jedoch z. B. im Rahmen einer Massivtransfusion bei großen Blutverlusten oder bei einer Austauschtransfusion eines Neugeborenen (zahlreiche) Erythrozytenkonzentrat(e) der Blutgruppe 0 für einen Patienten, dessen eigentliche Blutgruppe A, B oder AB ist, verwendet, so kann gelegentlich bei der nachfolgenden Kreuzprobe eines Erythrozytenkonzentrates der ursprünglichen Patientenblutgruppe eine meist schwache positive Reaktion auftreten. Diese ist dann auf die Reaktion der A-, B- oder AB-Erythrozyten dieser neuen Konserve mit den in den vorher transfundierten 0-Erythrozytenkonzentraten enthaltenen Isoagglutininen zurückzuführen.

Um derartige Inter-Donor-Inkompatibilitäten nicht zu übersehen, soll nach Transfusion einer größeren Zahl von Erythrozytenkonzentraten (ca. 10 beim Erwachsenen) bzw. nach einem Blutaustausch des

einfachen Blutvolumens eines Kindes für weitere Kreuzproben frisch entnommenes Kreuzblut verwendet werden. Das „Zurück-Umstellen“ von Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe 0 auf Erythrozytenkonzentrate der ursprünglichen Patientenblutgruppe kann in der Regel gefahrlos erfolgen, sofern nicht noch andere minorinkompatible Blutprodukte (z. B. Thrombozytenkonzentrate) verabreicht wurden. Zur Sicherheit kann man die Abwesenheit relevanter Mengen von fremden Isoantikörpern des IgM-Typs bzw. des IgG-Typs im Labor überprüfen (Serumkontrolle bei Raumtemperatur oder +4° C bzw. im indirekten Coombstest nach Inkubation bei 37° C).

(19; 21; 23; 25; 30)

Pathophysiologie

Der Abbau der inkompatiblen Erythrozyten kann prinzipiell auf drei Wegen erfolgen:

› **Intravasale Hämolyse durch Aktivierung des Komplementsystems** (klassischer Aktivierungsweg durch Antigen-Antikörper-Komplexe) bis zur Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes C5b6789, der die Erythrozytenmembran durchlöchert und zur



Zerstörung der Erythrozyten durch in das Zellinnere eingedrungene Flüssigkeit führt.

› **Extravasale Hämolyse durch unvollständige Aktivierung des Komplementsystems**

(ebenfalls über den klassischen Aktivierungsweg) bis zur Stufe des C3b. Eine vollständige Aktivierung kann in diesem Fall durch gegenregulatorische Vorgänge im Komplementsystem verhindert werden. Die C3b-beladenen Erythrozyten werden durch die Komplementrezeptoren von Makrophagen vorwiegend in der Leber gebunden und von diesen phagozytiert. Der Abbau der phagozytierten Erythrozyten erfolgt intrazellulär.

› **Extravasale Hämolyse durch Bindung von IgG-Antikörpern an Erythrozytenantigene ohne Komplementaktivierung. Die mit den Antikörpern beladenen Erythrozyten können von Makrophagen in der Milz über Bindungsstellen (Fc-Rezeptoren),**

die das Fc-Teil der IgG-Moleküle erkennen, gebunden und phagozytiert werden. Der Abbau der phagozytierten Erythrozyten erfolgt dann intrazellulär. Weiter spielt möglicherweise auch die Zerstörung Antikörper beladener Erythrozyten bei Zell-Zell-Kontakt

mit Makrophagen (durch Freisetzung von lysosomalen Enzymen) oder mit bestimmten (ebenfalls Fc-Rezeptoren tragenden) großen Lymphozyten (sog. K-Zellen) (u. a. durch Freisetzung sog. Perforine) eine Rolle (ADCC = antibody dependent cellular cytotoxicity).

Bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion liegt zumeist eine Mischung aller drei Formen der Hämolyse vor, wobei die sehr rasch ablaufende intravasale Hämolyse besonders gefürchtet ist.

(1; 8; 15; 21; 23; 30)

Ausmaß

Das Ausmaß der Hämolyse hängt von mehreren Faktoren ab:

› **Art der beteiligten Antikörper**

Für eine hämolytische Transfusionsreaktion sind im wesentlichen Antikörper der Immunglobulin-klassen IgG und IgM, selten auch IgA wichtig. Antikörper der Immunglobulin-klasse IgE haben hingegen nur für allergische Transfusionsunverträglichkeiten Bedeutung (Freisetzung von Histamin aus Mastzellen).

Die verschiedenen Immunglobulin-klassen und -subklassen kön-

nen nach einer Antigen-Antikörper-Reaktion in unterschiedlicher Weise Folgereaktionen auslösen: Der klassische Weg der Komplementkaskade wird vor allem durch Antikörper der IgM-Klasse und der IgG-Subklassen 3 und 1, in geringem Maße auch der IgG-Subklasse 2, aktiviert. Eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) – vermittelt über die Bindung der Antikörper an Fc-Rezeptoren – wird insbesondere von Antikörpern der IgG-Subklassen 3 und 1 ausgelöst.

› **Spezifität der Antikörper**

Schon seit langem ist bekannt, dass Antikörper gegen verschiedene Blutgruppenmerkmale sich klinisch unterschiedlich verhalten. Dies hängt u. a. ab von der Dichte der Antigene auf der Erythrozytenoberfläche (z. B. beträgt die Zahl der A-Antigene beim Erwachsenen der Blutgruppe A1 etwa 1 Million, beim Erwachsenen der Blutgruppe A2 ca. 250 000, die Zahl der D-Antigene ca. 10 000 - 30 000 pro Erythrozyt.)

Da zur Aktivierung der ersten Komponente des klassischen Aktivierungsweges des Komplementsystems zwei an Antigene gebundene IgG-Moleküle so nahe beieinander stehen müssen, dass das C1q den Abstand zwi-



schen ihnen überbrücken kann, ist eine gewisse Mindestdichte der Antigene auf der Erythrozytenoberfläche für diese Form der Komplementaktivierung notwendig.

› **Temperaturoptimum**

der Antikörper

Einige Blutgruppenantikörper sind typischerweise vorwiegend in der Kälte wirksam (0 bis +4° C) und binden sich bei Körpertemperatur (37° C) nicht an die Erythrozyten. Ihnen kommt daher keine klinische Bedeutung zu, solange die Körpertemperatur des Patienten nicht während der Transfusion durch besondere Maßnahmen (z. B. künstliche Hypothermie bei Herzoperationen) deutlich abgesenkt wird.

› **Menge der Antikörper und der antigenträgenden Erythrozyten**

Bei einer **Major-Inkompatibilität** ist für das Ausmaß der hämolytischen Transfusionsreaktion u. a. der Antikörpertiter im Empfängerserum und die Menge des transfundierten Blutes von wesentlicher Bedeutung. Charakteristisch für eine hämolytische Major-Reaktion im AB0-System ist, dass ein relativ kleines transfundiertes Erythrozytenvolumen einem hohen Antikörperüberschuss des

Empfängerplasmas gegenübersteht, so dass die meisten Antikörperbindungsstellen der transfundierten Erythrozyten besetzt werden. Da die Titer der Isoantikörper des AB0-Systems beim Erwachsenen hoch sind, führen Fehltransfusionen im AB0-System meist zu schweren Transfusionszwischenfällen mit intra-vasaler Hämolyse. Bereits nach Gabe von wenigen (unter 10) ml AB0-unverträglichen Blutes treten erste deutliche Symptome beim wachen Empfänger auf. Mengen über 200 ml fehltransfundierten Vollblutes (entsprechend 1/2 Erythrozytenkonzentrat) führen praktisch immer zu schwersten Transfusionszwischenfällen. Bei einer **Minor-Inkompatibilität** ergibt sich die Menge des zugeführten Antikörpers aus Antikörpertiter und Volumen des transfundierten Plasmas. Dieser Antikörper wird im Empfängerplasma verdünnt und steht einer großen Antigenmenge (der Empfängererythrozyten) gegenüber. Minor-Inkompatibilitäten treten daher nur bei sehr hochtitrigen Antikörpern des Spenders, vor allem im AB0-System, auf.

(8; 19; 21; 23; 30)

Verlauf

Der klinische Verlauf der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion wird durch mehrere Mechanismen geprägt:

› **Klassischer Weg**

der Komplementaktivierung

Durch Antigen-Antikörper-Komplexe wird der klassische Aktivierungsweg des Komplementsystems gestartet. Die im Laufe der Komplementkaskade freigesetzten Anaphylatoxine C4a, C3a und C5a führen zur Degranulation von Mastzellen und damit zur Freisetzung von Histamin. Dieser Mediator bewirkt u. a. eine Gefäßdilatation und Permeabilitätssteigerung von Blutgefäßen mit der Folge eines systemischen Blutdruckabfalls bis hin zum Schock.

› **Intravasale Hämolyse**

Durch die Zerstörung von Erythrozyten intravasal wird Erythrozytenstroma (Membranbruchstücke etc.) und Hämoglobin freigesetzt. Dabei ist das freie Hämoglobin – im Gegensatz zu früheren Vorstellungen – für den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere für ein Nierenversagen nicht alleine verantwortlich. Es wird über die Nierenglomeruli nach Überschreiten der Bindungskapazität von Serum-



Haptoglobin, -Hämopexin und -Albumin ausgeschieden und von den Nierentubuli reabsorbiert. Bei Überschreiten der Reabsorptionskapazität der Tubuli kommt es zur Hämoglobinurie.

Bei schwerster intravasaler Hämolyse ist schließlich durch die Freisetzung von Kalium aus den zerstörten Erythrozyten in Verbindung mit einer Störung der Nierenfunktion auch noch an eine Hyperkaliämie zu denken.

› Extravasale Hämolyse

Auch bei einer unvollständigen Aktivierung des Komplementsystems (klassischer Weg) bis zur Stufe des C3b werden die Anaphylatoxine C4a und C3a frei. Die mit Komplement (C3b) oder mit Antikörpern (IgG) beladenen Erythrozyten werden in Leber und Milz phagozytiert und intrazellulär abgebaut. Der erhöhte Anfall von Hämoglobin im retikuloendothelialen System (RES) führt in der Folge (nach wenigen Stunden) zur gesteigerten Bildung von (indirektem) Bilirubin und zum prähepatischen (hämolytischen) Ikterus.

› Aktivierung

des Gerinnungssystems

Das bei der intravasalen Hämolyse freigesetzte Erythrozyten-

stroma (Membranfragmente etc.) kann als „Fremdoberfläche“ die Aktivierung des Hageman-Faktors (F XII) bewirken. Dadurch wird die Kaskade des endogenen Gerinnungssystems aktiviert. In der Folge kann es zur disseminierten intravasalen Gerinnung, zu Mikrozirkulationsstörungen und zur Verbrauchskoagulopathie kommen.

› Aktivierung des Fibrinolyse-Systems

Der aktivierte Faktor XII kann in der Folge die Spaltung von Plasminogen in Plasmin bewirken und in der Folge die dem Gerinnungssystem entgegenwirkende Fibrinolyse in Gang setzen (sekundäre Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse). Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse können zur unkontrollierten Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) des Patienten führen.

› Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems

Durch den aktivierten Faktor XII wird Präkallikrein zu Kallikrein aktiviert, das seinerseits die Freisetzung der Kinine Bradykinin und Kallidin aus den hoch- und niedermolekularen Kininogenen (HMWK und LMWK) bewirkt. Diese Kinine bewirken eine Erweiterung der präkapillären Arteriolen und eine Verengung der postkapillären Venolen

mit der Folge eines systemischen Blutdruckabfalles und einer Mikrozirkulationsstörung.

› Neuroendokrine Gegenregulation

Durch den Hypotonus und evt. verstärkt durch direkte Wirkungen von Immunkomplexen kommt es zu einer neuroendokrinen Gegenregulation mit Stimulation des Sympathikus und Ausschüttung von Katecholaminen (Noradrenalin). Dies führt zu einer Vasokonstriktion der Blutgefäße der Nieren, Lunge, Gastrointestinaltrakt und der Haut mit der Folge einer Minderperfusion dieser Organe.

› Hypoxische Organschäden

Blutdruckabfall, disseminierte intravasale Gerinnung und Vasokonstriktion führen zur Mangeldurchblutung der Niere mit der Folge einer Funktionsstörung („Niere im Schock“) und Schädigung durch Sauerstoffmangel („Schockniere“) bis hin zum Nierenversagen. Auch andere Organe wie Lunge, Leber und Darm können geschädigt werden. Die hypoxische Organschädigung kann noch durch die die Transfusion ursprünglich erforderlich machende Anämie, die durch die Fehltransfusion übrigens nicht beseitigt werden konnte, ver-



schlimmert werden. Bei länger andauernder Minderdurchblutung und Hypoxie können die

Organschäden – auch nach Beseitigung der Störung – dauerhaft bestehen bleiben (z. B. mit der

Folge einer lebenslangen Dialysepflicht).
(1; 6; 8; 13; 22; 23; 30; 32)

Symptomatik

Beim wachen Patienten treten bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion zuerst uncharakteristische **subjektive Symptome** auf, wie z. B.

- › Unruhe
- › Hitzegefühl
- › Frösteln
- › Rückenschmerzen (v. a. in der Lendengegend)
- › Engegefühl im Brustkorb
- › Atemnot
- › Kopfschmerzen
- › Übelkeit
- › Schmerzen an der Infusionsstelle.

Als **objektive Symptome** (mit zunehmendem Schweregrad des hämolytischen Transfusionszwischenfalls) können sich finden

- › Hautrötung oder Hautblässe
- › Fieber
- › Pulsbeschleunigung
- › Blutdruckabfall
- › (durchsichtig) roter Urin
- › Blutungsneigung (disseminierte intravasale Gerinnung)
- › Fehlende Urinproduktion.

Beim **Patienten in Narkose** fehlen naturgemäß die subjektiven Symptome; als erstes Zeichen werden oftmals ein Hypotonus und eine Tachykardie, eine diffuse Blutung im Operationsgebiet und die Ausscheidung roten Urins bemerkt.

Jede Verschlechterung des Zustandes eines Patienten während oder kurz nach einer Transfusion muss genau untersucht werden, um den Beginn einer akuten Transfusionsunverträglichkeit nicht zu übersehen.

Da der akute hämolytische Transfusionszwischenfall mit uncharakteristischen Symptomen beginnt, die auch bei anderen Formen der Transfusionsunverträglichkeit auftreten (z. B. febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion aufgrund antileukozytärer Antikörper) ist in jedem Fall eine Laboruntersuchung auf Zeichen einer Hämolyse zu veranlassen. (8; 21; 23; 25; 30; 31)



Differentialdiagnose

Transfusion hämolytischen Blutes

Hämolyse im Konservenbeutel

- › thermisch (Überhitzen oder Einfrieren der Konserve)
- › chemisch (Zugabe von Medikamenten oder Infusionslösungen zur Konserve, z. B. versehentliches Aufschwemmen eines Erythrozytenkonzentrates mit hypotonen Lösungen)
- › mechanisch (Schädigung der Erythrozyten bei fehlerhafter Herstellung der Konserve)
- › mikrobiell (bakterielle Kontamination der Konserve)
- › Überlagerung (Nichtbeachten des Verfallsdatums; mangelhafter/zu wenig Stabilisator/Additiv in der Konserve)

Hämolyse im Transfusionsschlauch

- › thermisch (defektes Blutwärmegerät)
- › chemisch (z. B. versehentliche gleichzeitige Infusion hypotoner Lösungen über den gleichen venösen Zugang)

Hämolyse in vivo

Immunologisch

- › akuter Schub einer autoimmunhämolytischen Anämie durch
 - Wärmeautoantikörper
 - Kälteautoantikörper
 - biphasische (Donath-Landsteiner-) Hämolyse
- › medikamenteninduzierte Immnhämolyse vom
 - Hapten-Typ
 - Immunkomplex-Typ (oft foudroyant)
- › Hämolyse in Verbindung mit einer Freilegung des T-Antigens (durch mikrobielle Neuraminidase)
- › beim Neugeborenen: Morbus hämolyticus neonatorum
- › Hämolyse in der Folge von ABO-ungleicher Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation





Korpuskuläre Erythrozytendefekte

› Hereditär

- Membrandefekte (hereditäre Sphärozytose, Akanthozytose, Elliptozytose)
- Enzymdefekte (Defekte des Hexose-Monophosphat-Weges oder der Glykose)
- Auslösung eines akuten hämolytischen Schubes durch Einnahme von bestimmten Medikamenten oder Nahrungsmitteln
- Hämoglobinopathien (z. B. Sichelzellenanämie)
- Thalassämien (verminderte Synthese der Alpha- oder Betakette des Hämoglobins)
- Erythropoetische kongenitale Porphyrie (Störung der Häm-Synthese)

› Erworben

- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Toxische Hämolyse

› akute Intoxikationen (Chemikalien, Giftschlangen, Pilze, Seifenabort)

› chronische Intoxikationen (z. B. Phenacetin, Blei)

› Süßwasserertrinken

Hämolyse bei Infekten

› bakterielle Sepsis mit Bildung hämolysierender Toxine

› Malaria, Babesiose

› Bartonellose

› hämolytisch-urämisches Syndrom

Mechanische Schädigung

› z. B. künstliche Herzklappen, extrakorporaler Kreislauf

Andere Ursachen

- › u. a. schwere Verbrennungen, Moschowitz-Syndrom (thrombotische Mikroangiopathie), HELLP-Syndrom (bei Präeklampsie) (5; 11)



Labor

Sofortuntersuchungen

- › Zentrifugation einer antikoagulierten Blutprobe (z. B. EDTA-Blut) und Inspektion des Plasmas auf Hämolyse (14):

Freies Hämoglobin im Plasma	Sichtbarkeit
< 10 mg/dl	Referenzbereich (Normalwert)
ab 20 mg/dl	frühestmögliche Wahrnehmung
ab 50 mg/dl	eindeutig erkennbar gelb-rötlich
ab 200 mg/dl	kräftig rot

- › Zentrifugation einer Urinprobe bei Verdacht auf Hämoglobinurie und Inspektion des Überstandes auf Rotfärbung

Nachweis der Hämolyse

› freies Hämoglobin im Plasma

Vorsichtige Blutentnahme (nicht zu kräftig mit der Spritze aspirieren!), damit keine artefizielle Hämolyse eintritt

› Hämoglobin im Urin

- Zentrifugation frischen Urins zur Sedimentation der Erythrozyten (Unterscheidung von Hämaturie und Hämoglobinurie)
- Ggf. Unterscheidung von Myoglobin und Hämoglobin im Urinüberstand durch Molekulfilter bzw. Hämoglobinelektrophorese

› Haptoglobin im Serum

Haptoglobin-Verminderung als sensitivster Parameter für intravasale Hämolyse; bei schwerem akuten hämolytischen Transfusionszwischenfall Abfall auf nicht mehr messbare Werte (Vorsicht: Haptoglobin ist ein Akute-Phase-Protein, d. h. es ist bei akuten Entzündungen erhöht, so dass eine leichte Hämolyse verschleiert werden kann; Haptoglobin wird in der Leber gebildet, daher evt. erniedrigt bei Lebererkrankungen).

› Hämopexin im Serum

Hämopexin-Verminderung ist etwas weniger sensitiv als Haptoglo-

bin, aber immer noch sensitiver als das freie Hämoglobin im Serum (Hämopexin ist kein Akute-Phase-Protein; es wird ebenfalls in der Leber synthetisiert.)

› Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum

(Die Isoenzyme 1 und 2 der LDH kommen im Erythrozyten vor; die LDH-Konzentration im Erythrozyten ist ca. 360fach höher als im Serum, daher bei Hämolyse Erhöhung der LDH i. S. Ferner kommen die Isoenzyme 1 und 2 auch im Herzmuskel (vgl. Herzinfarkt-diagnostik) und in der Niere vor, die Isoenzyme 4 und 5 in der Leber und im Skelettmuskel, das Isoenzym 3 vorwiegend im lymphatischen Gewebe und in Thrombozyten.)

› Bilirubin im Serum

Erhöhung des indirekten (unkonjugierten) Bilirubins i. S. (sog. prähepatischer oder „hämolytischer“ Ikterus). Beginn des Bilirubinanstiegs frühestens 1 Stunde nach der intravasalen Hämolyse, Maximum nach ca. 5-7 Stunden, Normalisierung bei normaler Leberfunktion nach ca. 1 Tag; langsamster Schritt des Bilirubin-Metabolismus ist die Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Galle.

**› Erhöhung des****Urobilinogens im Urin**

Pathophysiologie: (erhöhte Ausscheidung von Bilirubin über die Galle, Abbau des Bilirubins im Darm zu Urobilinogen, teilweise Reabsorption des Urobilinogens aus dem Darm ins Blut, Ausscheidung des Urobilinogens über die Niere)

› Kein Nachweis**von Bilirubin im Urin**

(Bilirubin im Urin nur bei intra- und posthepatischer Cholestase erhöht)

› Kontrolle weiterer wichtiger**klinisch-chemischer Parameter**

- Elektrolyte (Kalium und Natrium i. S.) (Kalium erhöht bei massiver Hämolyse und evt. Niereninsuffizienz)
- Säure-Basen-Haushalt und arterielle Blutgase (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻) (respiratorische Insuffizienz, schockbedingte Azidose)
- Blutbild (Hämoglobin des Vollblutes – ggf. freies Hb im Plasma berücksichtigen! –, Hämatokrit, Erythrozytenzahl) (fortbestehende Anämie bei mangelhafter therapeutischer Wirkung des transfundierten Erythrozytenkonzentrates)
- Gerinnung (Quick, PTT, AT III, Thrombozytenzahl, ggf. Fibrinmonomere, D-Dimere) zur Diag-

nostik einer Verbrauchskoagulopathie

- Kreatinin i. S. (Nierenfunktion)

› Immunhämatologische**Untersuchungen**

Die immunhämatologischen Untersuchungen dienen vor allem der Ursachenabklärung des akuten Transfusionszwischenfalles.

Benötigt werden

- Kreuzblut des Patienten vor Transfusion (Rückstellprobe im Labor)
- Nativblut des Patienten nach Transfusion
- Restblut aus dem Konservenbeutel
- Schlauchsegment oder Pilotröhrchen, mit dem die Kreuzprobe durchgeführt wurde
- ggf. EDTA-Blut des Patienten nach Transfusion zur Elution.

Folgende Untersuchungen sollten nach einem hämolytischen Transfusionszwischenfall durchgeführt werden:**› (polyspezifischer) direkter****Coombstest der/des**

- posttransfusionellen Blutprobe des Patienten (Vorsicht: Bei vollständiger Hämolyse der transfundierten Erythrozyten kann der direkte Coombstest negativ sein.)
- prätransfusionellen Blutprobe

des Patienten (Ausschluss einer vorbestehenden immunhämolytischen Anämie)

- Konservenblutes

› zur Identitätskontrolle Blutgruppenbestimmung des

- Patienten nach Transfusion (evt. Mischfeldagglutinationen)
- Patienten vor Transfusion
- Konserveninhalts
- Schlauchsegments oder Pilotröhrchens, mit dem die Kreuzprobe durchgeführt wurde

› Antikörpersuchtest beim

- Patienten vor Transfusion
- Patienten nach Transfusion
- Konserveninhalt, sofern vorhanden auch beim Pilotröhrchen

› Kreuzproben

- Major-Teste
 - Patientenserum vor Transfusion + Konservenerythrozyten
 - Patientenserum nach Transfusion + Konservenerythrozyten
- ggf. Minor-Teste (insbes. bei Transfusion von Gefrorenem Frischplasma bzw. Thrombozytenkonzentrat)
 - Patientenerothrozyten vor Transfusion + Konservenüberstand
 - Patientenerothrozyten nach Transfusion + Konservenüberstand

› **Bei positivem (polyspezifischen) direkten Coombstest nach Transfusion**

- monospezifische direkte Coombsteste
- bei Nachweis von Immunglobulin auf den Erythrozyten: Elution der Antikörper von den beladenen Erythrozyten und Differenzierung des Eluates

› **Bei positivem Antikörpersuchtest bzw. positiver Kreuzprobe:**

- Differenzierung des Antikörpers im Patientenserum
- Überprüfung des Fehlens des korrespondierenden Antigens in der Patientenblutprobe vor Transfusion
- Nachweis des entsprechenden Antigens auf den Konservenerythrozyten

› **Bei fortbestehendem Verdacht auf hämolytische Transfusionsreaktion ohne positiven direkten Coombstest im Patientenblut nach Transfusion und ohne Antikörpernachweis bei der ersten Nachuntersuchung:**

(Ggf. täglich oder zweitäglich) Kontrolle mit weiteren Patientenblutproben für 1-2 Wochen der/des

- Kreuzprobe mit verdächtiger Konserve
- direkten Coombstestes (da

Boosterung des Antikörpers durch transfundierte Konserve)

› **Sonstige Untersuchungen**

- Bakteriologische Untersuchung der Blutkonserve (bei bakterieller Kontamination der Konserve kann auch eine Hämolyse des Konserveninhaltes auftreten, wenngleich für die Klinik der Endtoxinschock und die Transfusionssepsis im Vordergrund stehen)
- Blutkulturen vom Patienten (Hämolyse in Zusammenhang mit transfusionsunabhängiger Sepsis beim Patienten)
- Untersuchung des Überstandes des Konservenbeutels auf freies Hämoglobin (Hämolyse des Beutelinhaltes bei unsachgemäßem Umgang mit der Konserve)
- Untersuchung von Restblut aus dem Schlauch des Transfusionsbestecks auf Hämolyse (Hämolyse des Transfusionsblutes auf dem Weg zwischen Konservenbeutel und venösem Zugang) (4; 7; 9; 19; 21; 23; 25; 28; 29; 30; 31)

Die **Nachuntersuchung** eines Transfusionszwischenfalles sollte **nicht** von derjenigen MTA durchgeführt werden, die die Kreuzprobe vor der Transfusion gemacht hat (Ausschluss eines Wiederholungsfehlers).

Liegt dem Transfusionszwischenfall eine **Patienten- oder Probenverwechslung** zugrunde, so muss **sofort** nachgeprüft werden, ob nicht ein zweiter Patient beteiligt ist (Verwechslung „über Kreuz“), damit nicht noch ein weiterer eine falsche Konserve bekommt.

Falsche Befunde, die im Zusammenhang mit einer Patientenverwechslung oder Fehlbestimmung dem Einsender mitgeteilt wurden, sind unverzüglich zu berichtigen, damit der Fehler nicht weiter fortgeschrieben/weitergegeben wird. Dem Einsender ist schriftlich der richtige Befund und ein Bericht über die Ursache des Transfusionszwischenfalles zuzustellen.



Therapie

Sofortmaßnahmen

Unabhängig von der Ursache eines Transfusionszwischenfalles sind bei einer ernstesten akuten Transfusionsreaktion **sofort folgende**

Maßnahmen zu ergreifen:

- Abbruch der Transfusion
 - Offenhalten des venösen Zugangs durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung
 - Überprüfung der Identität des Patienten und der Blutkonserve (Ausschluss von Verwechslungen)
 - Wiederholung des AB0-Bedside-Tests von Patient und Konserve
 - Benachrichtigung der zuständigen transfusionsmedizinischen Einrichtung (Blutdepot/Blutspendedienst)
 - Sofortuntersuchung auf Hämolyse beim Patienten veranlassen bzw. durchführen
 - Sichtprüfung des Plasmas oder Serums einer frisch entnommenen Blutprobe
 - Sichtprüfung des Überstandes von zentrifugiertem Urin
 - Veranlassen der erforderlichen immunhämatologischen Untersuchungen
- Benötigt werden in jedem Fall:
- Nativblut des Patienten (nach Transfusion)
 - Blutkonserve mit Restblut (muss nach Beendigung jeder Transfu-

sion noch 24 Stunden auf Station im Kühlschrank bei +4 °C steril abgeklemmt mit Transfusionsbesteck aufbewahrt werden)

- Veranlassen der erforderlichen klinisch-chemischen und mikrobiologischen Untersuchungen
- Benötigt werden:
- Blutprobe(n) für Serumchemie
 - EDTA-Blut für Blutbild (mit Thrombozytenzahl)
 - Citratblut für Gerinnung
 - Heparinblut (arteriell) für Blutgase/Säure-Basen-Status
 - Urin für Nachweis von freiem Hämoglobin
 - Blutkulturen (aerob/anaerob)

Medikamentöse Erstbehandlung

Die medikamentöse Erstbehandlung umfasst meist die Verabreichung von

- Kortikosteroiden (bis zu 1 g Prednisolon i.v.)
- Antihistaminika bei allergischer Symptomatik: H1-Rezeptoren-Blocker wie beispielsweise Clemastin (Tavegil®) oder Dimetinden (Fenistil®)
- Analgesierung, Sedierung und Antiemetika bei Bedarf (bzw. Fortführung der Narkose bei Eintritt des Transfusionszwischenfalls während einer Narkose)

Weitere Behandlung

Die weitere Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad des hämolytischen Transfusionszwischenfalls und der jeweiligen Symptomatik. Grundsätzlich sollte jeder Patient mit einer ernstesten Transfusionsreaktion auf eine entsprechend eingerichtete Intensivüberwachungs- oder -behandlungsstation verlegt werden. Sofern es der Zustand des Patienten erlaubt, sollten weitere Blutkomponenten erst dann verabreicht werden, wenn die Ursache des (hämolytischen) Transfusionszwischenfalls geklärt wurde.

› Im Vordergrund der Behandlung steht die Stabilisierung der Vitalfunktionen:

- Kontinuierliches Monitoring der Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls, Atmung), sowie der Urinausscheidung (möglichst > 100 ml/h)
- Volumensubstitution (unter Überwachung des zentralvenösen Drucks)
- bei schwerer anhaltender Hypotonie Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Blutdrucks mittels Katecholaminen entsprechend den Regeln der Intensivmedizin
- Sauerstoffinhalation, falls erforderlich Intubation und Beatmung
- Ausgleich bei Störungen des

Säure-Basen-Haushaltes (bei metabolischer Azidose ggf. Verabreichung von NaHCO_3 , jedoch Vorsicht bei Anurie wegen der Gefahr einer Hypernatriämie)

- Ausgleich einer (fortbestehenden) Anämie mit kompatibelem Blut.

Bei schwerem hämolytischen Transfusionszwischenfall kann eine Austauschtransfusion mit kompatibelem Blut als lebensrettende Maßnahme versucht werden.

› **Vorteile der**

Austauschtransfusion:

- Entfernen der Zerfallsprodukte der Erythrozyten (freies Hämoglobin usw.),
- Entfernen der Hämolyse-auslösenden Noxe (Antikörper),
- Entfernen der antikörperbeladenen Erythrozyten (deren Zerstörung noch bevorstünde) und
- Zufuhr frischer Sauerstoffträger.

› **Zur Prophylaxe bzw. Behandlung des Nierenversagens können folgende Maßnahmen in Betracht gezogen werden:**

- forcierte Diurese durch Gabe von „Schleifen-Diuretika“ (Furosemid = z. B. Lasix®) bei gleichzeitiger Flüssigkeits- und Elek-

trolytsubstitution unter Kontrolle der Urinausscheidung

- evt. probeweise einmalige Verabreichung von Osmodiuretika (Mannit 20%) (Vorsicht bei Anurie wegen der Gefahr einer Hypervolämie)
- Nierenersatztherapie (z. B. Dialysebehandlung) bei fortbestehendem Nierenversagen oder schwerer Hyperkaliämie.

› **Die Behandlung einer Verbrauchskoagulopathie erfolgt in Abhängigkeit vom Stadium und den hämostaseologischen Laborbefunden, u. a. durch:**

- Substitution von AT III (Cave: eine gleichzeitige Heparin-gabe wäre wegen der erhöhten Blutungsgefahr sehr gefährlich und wird daher meist nicht empfohlen)
- Substitution von plasmatischen Gerinnungsfaktoren (z. B. durch GFP) und Thrombozyten, möglichst erst nach Unterbrechung der zugrundeliegenden disseminierten intravasalen Gerinnung.

(13; 18; 21; 23; 30; 31)

Meldepflichten und Dokumentation

Unerwünschte Ereignisse, die bei der Anwendung von Blutprodukten auftreten, müssen vom transfundierenden Arzt den in der Einrichtung der Krankenversorgung (z. B. Krankenhaus) zuständigen Personen gemeldet werden (TFG § 16 (1)). Dies sind in den meisten Krankenhäusern – neben den jeweiligen ärztlichen Vorgesetzten – der Transfusionsbeauftragte der betroffenen Abteilung und der Transfusionsverantwortliche des Krankenhauses, sowie das Blutdepot/blutgruppen-serologische Labor, das die entsprechenden blutgruppenserologischen Untersuchungen durchgeführt und die Konserve(n) ausgegeben hat.

Durch die im Qualitätssicherungshandbuch der transfundierenden Einrichtung festgelegten Personen (meist der Transfusionsverantwortliche) müssen Nebenwirkungen der Anwendung von Blutprodukten (auch schon Verdachtsfälle) dem pharmazeutischen Unternehmer (z. B. dem Blutspendedienst, von dem die Blutkonserve bezogen wurde) weitergemeldet werden (TFG § 16 (2)). Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen muss zusätzlich eine Meldung an die zuständige Bundesoberbehörde erfolgen



(TFG § 16 (2)). Diese Meldungen müssen alle erforderlichen Angaben enthalten (insbes. Bezeichnung, Hersteller, und Chargen- bzw. Konservennummer des Blutprodukts, Art und mögliche Ursache der Nebenwirkung), wobei die Angaben zum betroffenen Patienten aus Gründen des Datenschutzes auf das Geburtsdatum und das Geschlecht zu beschränken sind (TFG § 16 (2)).

Neben den Meldepflichten des Transfusionsgesetzes können noch weitere Meldepflichten (z. B. Infektionsschutzgesetz bei meldepflichtigen Infektionen, Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte) bestehen.

Alle unerwünschten Ereignisse bei der Verabreichung von Blutprodukten müssen patientenbezogen (z. B. in der Krankenakte) vollständig (auch mit Datum und Uhrzeit) dokumentiert werden. Die Aufbewahrungsfrist für die Aufzeichnungen beträgt mindestens 15 Jahre. (Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Fassung 2000, aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut [Bundesoberbehörde], Ziffer 4.5.8).

(12; 29; 31)

Prävention

Die häufigste Ursache eines schweren hämolytischen Transfusionszwischenfalls ist die **Verwechslung von Patient, Blutprobe oder Blutkonserve**. Daher ist die Identität des Patienten bzw. der Konserve an mehreren Stellen zu sichern:

- bei der Blutentnahme (für Blutgruppenbestimmung und für die Kreuzprobe) auf Station/OP/Ambulanz
- bei Probeneingang im Labor (Vergleich Blutröhrchen mit Begleitpapieren)
- bei der Durchführung der Kreuzprobe im Labor (Mitführen einer verkürzten Blutgruppenbestimmung (mind. ABO) aus dem eingesandten Röhrchen und Vergleich mit den Vorbefunden)
- bei Ausgabe der Konserve aus dem Blutdepot (Vergleich der Begleitpapiere und der Konserve)
- bei Einleitung der Transfusion (bei Transfusion erythrozytenhaltiger Blutprodukte Bedside-Test (ABO-Bestimmung) von Patient und zusätzlich auch vom Erythrozytenkonzentrat; nochmalige Überprüfung der Personalien des Patienten).

Bei der Verabreichung **autologer Erythrozytenkonzentrate**

besteht ebenfalls die Gefahr einer Verwechslung des Präparates bzw. des Empfängers. Somit ist auch hier das Risiko einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion infolge einer ABO-Major-Inkompatibilität gegeben. Da vor Retransfusion von Eigenblut keine Kreuzprobe durchgeführt werden muss, ist neben der Identitätssicherung von Präparat und Patient der ABO-Bedside-Test sowohl vom Empfänger wie auch von der Konserve vorgeschrieben.

Bei der Durchführung der Transfusion empfiehlt sich eine

- Überwachung des Patienten in den ersten Minuten nach Beginn der Transfusion durch einen Arzt (sog. „biologische Vorprobe“, bei der Unverträglichkeitserscheinungen – auch gegen andere Bestandteile der Blutkonserve als die Erythrozyten – sogleich erkannt und behandelt werden können)
- Fortsetzung der Überwachung des Patienten in regelmäßigen Zeitabständen während der Transfusion und ausreichend lange danach durch das Pflegepersonal
- bei ambulanten Patienten vor Entlassung nochmalige klinische Überprüfung auf Zeichen einer Unverträglichkeit und Belehrung des Patienten über mögliche verzögert eintretende Nebenwirkungen der Transfusion



› **Weitere Hinweise zur Vermeidung von hämolytischen Transfusionszwischenfällen:**

- Getrennte Blutentnahmen für Blutgruppenerstbestimmung und Kreuzprobe zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten
- Sichtprüfung der Konserve auf Hämolyse, Unversehrtheit etc. bei Ausgabe aus dem Blutdepot und unmittelbar vor Transfusion
- Festlegung aller organisatorischen Abläufe in einer schriftlichen Dienstanweisung
- Beschränkung von Notfalltransfusionen auf wirklich vitale Indikationen
- Lückenlose Dokumentation aller Untersuchungsergebnisse im Labor
- Dokumentation des Resultats des Bedside-Tests, der klinischen Verträglichkeit und des therapeutischen Erfolges (z. B. Hb-Anstieg) der Transfusion in der Krankenakte
- Sichere Identifikation bei nicht-ansprechbaren Patienten (z. B. im OP, auf Intensivstation)
- Im Labor keine Verwendung unvollständig beschrifteter Blutproben, sondern Anforderung einer neuen Blutprobe im Zweifelsfall

- Festlegung des Vorgehens bei einem Massenanfall von Verletzten (Sicherstellung der Patientenidentifikation)
- Regelmäßige Unterweisung/Fortbildung aller an der Durchführung von Bluttransfusionen beteiligten Mitarbeiter.

(23; 29; 31)

Bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion findet ein beschleunigter Abbau der transfundierten Erythrozyten aufgrund einer immunologischen Reaktion erst nach mehr als einem Tag statt.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen werden nicht selten verkannt oder erst spät diagnostiziert, da bei ihnen der Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Transfusion nicht unmittelbar nahe liegt.

Pathogenese

Charakteristisch für eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion ist, dass der auslösende Antikörper zum Zeitpunkt der Kreuzprobe nicht nachweisbar ist oder nur äußerst schwach vorliegt, so dass ihm keine Bedeutung beigemessen wurde.

Einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion kann prinzipiell eine primäre oder eine sekundäre Immunisierung des Empfängers gegen ein erythrozytäres Antigen der Konserve zugrunde liegen.

Bei einer **primären Immunisierung** bildet der Empfänger zum ersten Mal anlässlich der betreffenden Transfusion einen Antikörper. Eine nachweisbare Antikörperproduktion beginnt frühestens 7-10 Tage nach der Transfusion, oft erst nach mehreren Wochen oder sogar Monaten. Da zu diesem Zeitpunkt nur noch wenige der transfundierten Erythrozyten im Kreislauf des Patienten vorhanden und die Titer der gebildeten Antikörper noch niedrig sind, kommt es praktisch nicht zu wesentlichen klinischen Erscheinungen.

Bei einer **sekundären Immunantwort** (anamnestische Immunre-

aktion) hatte der Patient bereits zu einem früheren Zeitpunkt einen Antikörper gegen ein Antigen gebildet, das auf den Erythrozyten der aktuell transfundierten Konserve ebenfalls vorhanden ist.

Zwischenzeitlich war jedoch der Antikörper in seinem Titer so sehr zurückgegangen, dass er zum Zeitpunkt der aktuellen Kreuzprobe im Patientenserum nicht mehr nachweisbar war oder übersehen wurde. Durch den neuerlichen Antigenkontakt induziert bildet der Empfänger nun rasch innerhalb weniger (3-7) Tage große Mengen des Antikörpers (der IgG-Klasse), der nun auf eine noch ausreichend vorhandene Zahl transfundierter Erythrozyten trifft. In der Folge kommt es zu einer – im Einzelfall unterschiedlich schwer und rasch verlaufenden – Hämolyse der transfundierten Erythrozyten mit mehr oder weniger stark ausgeprägter klinischer Symptomatik. Der Abbau der antikörperbeladenen Erythrozyten findet überwiegend extravasal, seltener (in schweren Fällen) zu einem geringeren Teil auch intravasal statt. Die Mechanismen der Hämolyse und der möglichen Folgereaktionen unterscheiden sich nicht grundsätzlich von den bei der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion beschriebenen, wenngleich es aufgrund des

langsameren Ablaufs nur selten zu schweren Schockzuständen, disseminierter intravasaler Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie und Organschäden kommt.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen können durch Antikörper gegen Antigene zahlreicher Blutgruppensysteme (insbesondere des Rhesus-, Kidd-, Duffy-, Kell- und MNSs-Systems) verursacht werden; besonders gefürchtet sind die Kidd-Antikörper Anti-Jka und Anti-Jkb, da diese nach einer Immunisierung rasch unter die Nachweisbarkeitsgrenze abfallen und somit Anlass zu einer nicht vermeidbaren Boosterung geben können.

Grundsätzlich handelt es sich bei der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion um eine Major-Inkompatibilität der transfundierten Konserven (Erythrozytenkonzentrat, Granulozytenkonzentrat). Manchmal wird ein über die Überlebenszeit der transfundierten Erythrozyten hinaus persistierender positiver direkter Coombstest (durch Beladung mit Komplement) nach einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion beobachtet, dessen Ursache noch nicht abschließend geklärt ist.

(16; 19; 21; 23; 29; 30)

Symptomatik

Die **Symptomatik** der verzögerten hämolytischen Transfusionsunverträglichkeit ist meist leichter als die des akuten hämolytischen Transfusionszwischenfalles. Häufige Symptome sind Fieber, Ikterus und erneute Anämisierung. (Ein wenige Tage nach einer Transfusion auftretender Ikterus kann schwerlich Symptom einer durch diese Transfusion übertragenen Hepatitis sein, da die Inkubationszeit einer Hepatitis B 4-20 Wochen, die einer Hepatitis C 2-20 Wochen beträgt (26).) Gelegentlich kann es zur Hämoglobinurie kommen, nur in seltenen Fällen zum Nierenversagen (wobei der ätiologische Anteil der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion und der der meist schweren, die Transfusion notwendig machenden Grunderkrankung an der Nierenschädigung oft schwierig abzuschätzen sind). Todesfälle sind glücklicherweise äußerst rar, jedoch kann eine verzögerte hämolytische Transfusionsunverträglichkeit bei einem kritisch kranken Patienten dessen Schicksal zum Negativen hin beeinflussen.

Nicht selten fällt eine verzögerte Transfusionsunverträglichkeit klinisch überhaupt nicht auf, sondern wird eher zufällig bei einer Kontrolle der Laborwerte oder anlässlich

einer weiteren Kreuzprobe beim direkten Coombstest bemerkt. Man spricht in diesem Falle besser von einer sog. „verzögerten serologischen Transfusionsreaktion“.

Labor

Klinisch-chemische Laborbefunde der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion sind ein Anstieg des (indirekten) Bilirubins, Abfall des Haptoglobins (oft nicht mehr messbar) und des Hämopexins im Serum, evt. leichter Anstieg des freien Hämoglobins im Plasma und manchmal der Nachweis von Hämoglobin im Urin. Das Blutbild zeigt nach einem vorübergehenden Hämoglobinanstieg nach der Transfusion nach wenigen Tagen einen unerwarteten Hb-Abfall, einen Anstieg der Retikulozytenzahl (sofern dies bei der jeweils vorliegenden Grunderkrankung möglich ist) und im Blutausstrich vermehrt Sphärozyten (kugelförmige Erythrozyten mit etwas kleinerem Durchmesser ohne zentrale Delle, die mikroskopisch daher dunkler erscheinen).

Die für die Diagnose entscheidenden **immunhämatologischen Befunde** sind der nach der Transfusion positiv gewordene direkte Coombstest mit Nachweis von



Komplement (z. B. C3d) und/oder IgG auf den Erythrozyten und ggf. der Nachweis (einschließlich Differenzierung) eines „neu“ aufgetretenen (antierythrozytären) Antikörpers im Patientenserum. Nach einer Elution („Absprengung“ des auf den Erythrozyten vorliegenden Antikörpers) kann der Antikörper ggf. im Eluat nachgewiesen und differenziert werden. In der prätransfusionsellen Blutprobe des Patienten, die nach den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul Ehrlich-Institut“ mindestens eine Woche nach der Kreuzprobe im Labor aufzubewahren ist, kann das Fehlen des korrespondierenden Antigens auf den Patientenerythrozyten gezeigt (Nachweis der Allo-Eigenschaft des Antikörpers) und auf den Spendererythrozyten (z. B. einer Rückstellblutprobe beim Blutspendedienst) das Vorhandensein dieses Antigens nachgewiesen werden. Dies ist für die differentialdiagnostische Abgrenzung von einer autoimmunhämolytischen Anämie wichtig.

Die exakte immunhämatologische Abklärung einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion ist insbesondere auch deswegen von großer Bedeutung, da der nun gefundene Antikörper bei weiteren Transfusionen unbedingt berücksichtigt werden muss um einen zusätzlichen Titeranstieg oder sogar schwere akute hämolytische Transfusionszwischenfälle zu vermeiden.

(21; 23; 29; 30; 31)

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

sind bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion meist nicht erforderlich; die Nierenfunktion (Urinproduktion, Kreatinin i. S.) und der Gerinnungsstatus sollten jedoch überwacht und die o. g. klinisch-chemischen Parameter im Verlauf kontrolliert werden. Bei zunehmender Anämisierung kann eine neuerliche Bluttransfusion – diesmal unter Berücksichtigung der gebildeten Antikörper – erforderlich werden. Ansonsten erfolgt eine dem Zustand des Patienten angepasste symptomatische Behandlung.

(21; 23; 30)

Prävention

Die Prävention von verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen ist schwierig. Grundsätzlich sollten alle immunhämatologischen Befunde eines Patienten genau dokumentiert werden; bei Nachweis eines Antikörpers sollte dem Patienten ein entsprechender Blutgruppenausweis ausgehändigt werden. Früher nachgewiesene relevante Antikörper müssen bei allen weiteren Transfusionen berücksichtigt werden, auch wenn der entsprechende Antikörper zwischenzeitlich scheinbar „verschwunden“, d. h. unter die Nachweisbarkeitsgrenze abgefallen ist.

Die für eine Kreuzprobe verwendete Blutprobe darf – vom Zeitpunkt der Blutentnahme bis zur Transfusion der Konserve gerechnet – höchstens drei Tage alt sein. (Ausnahmen wären lediglich denkbar, wenn der Patient/die Patientin in den letzten 6 Monaten mit Sicherheit keine Blut- oder Blutbestandteilkonserven übertragen bekommen hat und auch keine Schwangerschaft bestanden hat.) Danach ist die Kreuzprobe mit einer frisch entnommenen Blutprobe zu wiederholen. Dies ist erforderlich, um sich gerade neu bildende Antikörper nicht zu übersehen, die durch einen weiteren Antigenkontakt



stark geboostert werden könnten und dann zu heftigen Transfusionsreaktionen führen könnten.

Das Konzept einer „möglichst antigenkompatiblen“ Transfusion versucht, das Risiko einer Sensibilisierung (Antikörperbildung) von Patienten gegen fremde Blutgruppenantigene zu vermindern, indem dem Patienten bei der Transfusion nur solche Konserven verabreicht werden, die von den in Betracht kommenden Antigenen nur dieje-

nigen enthalten, die der Patient auch selbst besitzt. Dabei ist mit „Antigenkompatibilität“ nicht nur die Berücksichtigung von Antigenen gemeint, gegen die der Empfänger bereits Antikörper gebildet hat (z. B. AB0-Majorkompatibilität), sondern eben auch von solchen, gegen die er erst Antikörper bilden könnte. Für die Gefahr der Bildung von Antikörpern sind einerseits die Immunogenität der Antigene und deren Häufigkeit in der Bevölkerung, andererseits die individuelle

Bereitschaft des Empfängerorganismus zur Antikörperproduktion zu bedenken, wobei letztere bislang in den meisten Fällen nicht sicher vorhersagbar ist. Da einer Berücksichtigung mehrerer Blutgruppenmerkmale bei der Auswahl der Konserven logistische Grenzen gesetzt sind, ist das individuelle Risiko des Patienten (z. B. Notwendigkeit weiterer Transfusionen, Möglichkeit späterer Schwangerschaften) in die Entscheidung mit einzubeziehen.

Immunogenität und Häufigkeit von Antigenen

Antigen	Immunogenität des Antigens ¹ p	Häufigkeit (bei Weißen) n	Sensibilisierungsrate ² r
D	50,00 %	85,00 %	6,375 %
K	5,00 %	9,00 %	0,410 %
c	2,00 %	80,00 %	0,320 %
E	1,70 %	30,00 %	0,357 %
k	1,50 %	99,80 %	0,003 %
e	0,60 %	98,00 %	0,012 %
Fy^a	0,20 %	65,00 %	0,046 %
C	0,10 %	70,00 %	0,021 %
Jk^a	0,07 %	77,00 %	0,012 %
S	0,04 %	57,00 %	0,010 %
Jk^b	0,03 %	73,00 %	0,006 %
s	0,03 %	88,00 %	0,003 %



Anmerkungen:

- 1) durchschnittliche Häufigkeit der Antikörperbildung nach Transfusion einer das Antigen beinhaltenden Konserve an einen Patienten ohne das Antigen
- 2) Die Wahrscheinlichkeit der Antikörperbildung in einer transfusionsmedizinischen Einrichtung (bei Nichtaustestung des Merkmals bei Spendern und Empfängern) ergibt sich aus der Immunogenität des Antigens, der Häufigkeit der Antigenträger unter den Blutspendern und der Häufigkeit der Patienten, denen das entsprechende Antigen fehlt ($r = p \times n \times (1-n)$). Die errechneten Werte verstehen sich lediglich als Anhaltswerte zur Abschätzung der Größenordnung des Sensibilisierungsrisikos.

Quellen: (10; 15)

Die Frage, welche **Antigene** bei der Konservenauswahl zu beachten sind, stellt sich auf zwei Ebenen:

- zum einen bei der Auswahl einer Konserve im konkreten Einzelfall, wenn bei Empfänger und Spender verschiedene Blutgruppenmerkmale bekannt sind und es zu entscheiden gilt, in welcher Reihenfolge diese Merkmale zu berücksichtigen sind: hier ist die Immunogenität der jeweiligen Antigene für deren Priorität entscheidend.
- zum anderen bei der Festlegung der Antigene, auf die Patienten und Blutspender ausgetestet werden sollen. Für diese Frage ist die Wahrscheinlichkeit der Antikörperinduktion aus der Immunogenität des Merkmals und der Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens eines Empfängers ohne das Merkmal mit einer Konserve mit dem Merkmal (basierend auf der Häufigkeit des Merkmals in der Bevölkerung) zu berechnen.

- So ist die Transfusion von Rhesusfaktor D-kompatiblen Konserven – abgesehen davon, dass die Berücksichtigung bereits gebildeter, transfusionsmedizinisch relevanter Antikörper selbstverständlich Vorrang hat – aufgrund der starken Immunogenität des D-Antigens (etwa 50 % oder mehr der Rhesus-negativen Empfänger bilden nach Transfusion einer Rhesus-positiven Konserve ein Anti-D) von besonderer Bedeutung.

Das allgemeine Risiko – bei Nichtaustestung eines Merkmals bei Empfänger und Spender – Antikörper zu induzieren, ist (mit größerem Abstand nach dem D-Antigen, bei dessen Nichtbeachtung in einer transfusionsmedizinischen Einrichtung die Sensibilisierungsrate über 6 % betragen würde) für die Antigene K, c und E am nächsten höchsten (zwischen 1 % und 1 ‰). Bestimmte Patientengruppen sollen (gemäß den Richtlinien der Bundes-

ärztekammer) bevorzugt möglichst Rhesusformel- und Kell-ausgewählt transfundiert werden um eine Alloantikörper-Bildung zu vermeiden.

Zu diesen zählen:

- Mädchen und Frauen vor/im gebärfähigen Alter
- Patienten mit vorhersehbar langfristigem Transfusionsbedarf
- Patienten mit klinisch relevanten Autoantikörpern, sowie
- Patienten mit bereits vorhandenen transfusionsmedizinisch relevanten Alloantikörpern.

(16; 19; 23; 24; 29; 30; 31)



- (1) Abdulla W., Frey R., *Praxis der Bluttransfusion und Blutgerinnung in der operativen Medizin*, Fischer, Stuttgart (1982): 78-100
- (2) Bähr E., Kratz G., Kretschmer V., *Pathogenese von Transfusionsreaktionen*, in Kretschmer V., Stangel W.: *Transfusionsmedizin 1986*, Beiträge zu „Infusionstherapie und klinischen Ernährung“, Karger, Basel (1987) 18 : 338-340
- (3) Baele P. L., De Bruyere M., Deneys V., Dupont E., Flament J., Lambermont M., Latinne D., Steensens L., van Camp B., Waterloos H., *Bedside Transfusion Errors*, *Vox Sanguinis* (1994) 66 : 117-121
- (4) Bauer K., *Freies Hämoglobin*, in Thomas L.: *Labor und Diagnose*, Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 4. Aufl. (1992) 811-812
- (5) Begemann H., Begemann M., *Praktische Hämatologie*, Thieme, Stuttgart, 9. Aufl. (1989): 45-103
- (6) Bitter-Suermann D., Hadding U., *Komplementsystem*, in Gemsa D., Kalden J. R., Resch K.: *Immunologie*, Thieme, Stuttgart, 3. Aufl. (1991): 63-78
- (7) Dörner K., *Klinische Chemie*, Enke, Stuttgart (1989): 126-127, 135-150
- (8) Eckstein R., *Immunhämatologie und Transfusionsmedizin*, Fischer, Stuttgart, 2. Aufl. (1993): 84-145
- (9) Flegel W. A., Kubanek B., Northoff H., *Abklärung einer Transfusionsreaktion*, *Deutsches Ärzteblatt* (1990) 87 : B-860-864
- (10) Giblett E.: *A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion*, *Transfusion* (1961): 233-238
- (11) Ganzoni A., Rhyner K., *Anämien*, in Hegglin M., Siegenthaler W.: *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*, Thieme, Stuttgart, 14. Aufl. (1980): Kap. 4
- (12) *Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) vom 1. Juli 1998*, ausgegeben zu Bonn am 6. Juli 1998 (BGBl. I, 1752 - 1760)
- (13) Hiller E., Ries H., *Hämorrhagische Diathese und Thrombose*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1988): 93-107
- (14) Hubbuch A., Schluckliß E., *Qualitätssicherung bei Laboruntersuchungen: Störungen durch Hämolyse*, Boehringer Mannheim, Mannheim (1984): 9
- (15) Issitt P. D., Anstee D. J., *Applied Blood Group Serology*, Montgomery Scientific Publications, Durham, 4. Aufl. (1998): 115-163, 907-937
- (16) Kiefel V., *Das Risiko einer Immunisierung gegen Blutzellen und ihre diagnostischen und therapeutischen Implikationen*, in Kretschmer V., Stangel W., Eckstein R.: *Transfusionsmedizin 1992/93*, Beiträge zur Infusionstherapie, Karger, Basel (1993) 31 : 44-51
- (17) Kluge A., Dopfer R., Pfeiffer-Wolf J., Roelcke D., *Immunglobulin High-Dose Therapy: RBC Alloantibodies in Commercial Preparations and Hemolytic Anemia: A Case Report*, in Sibrowski W., Stangel W., Wegener S.: *Transfusionsmedizin 1993/94*, Beiträge zur Infusionstherapie und Transfusionsmedizin, Karger, Basel (1994) 32 : 474-475
- (18) Kolb H., *Austauschtransfusion beim Erwachsenen*, in Schneider W., Schorer R.: *Klinische Transfusionsmedizin*, Edition Medizin, Weinheim (1982): 75-85



- (19) Metaxas-Bühler M., *Blutgruppen und Transfusion*, Verlag Hans Huber, Bern (1986): 332-359
- (20) Michel P., Lonicer C., Weise W., *Hämolysezwischenfall nach Serumtherapie* und Lissner R., Giesel M., *Stellungnahme der Biotest Pharma GmbH zur vorstehenden Kurzmitteilung*, *Der Kinderarzt* (1991) 22 : 1667
- (21) Mollison P. L., Engelfriet C. P., Contreras M., *Blood Transfusion in Clinical Medicine* Blackwell Scientific Publications, London, 9. Aufl. (1993): 498-542
- (22) Neumann S., Lang H., *Entzündung*, in Greiling H., Gressner A.: *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, Schattauer, Stuttgart (1987): 1023-1033
- (23) Roelcke D., *Komplikationen und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen*, in Müller-Eckhardt C.: *Transfusionsmedizin*, Springer, Berlin (1988): 554-589
- (24) Schönitzer D., *Prätransfusionelle Untersuchungen*, Karger, Basel (1993): 119-130, 233-234
- (25) Sugg U., van Deyk K., *Erkennung und Behandlung von hämolytischen und nicht hämolytischen Transfusionszwischenfällen*, in Schneider W., Schorer R.: *Klinische Transfusionsmedizin*, Edition Medizin, Weinheim (1982): 321-330
- (26) Swenson P. D., *Hepatitis Viruses*, in Balows A., Hausler WJ., Herrmann K.L., Isenberg H. D., Shadomy H.J.: *Manual of Clinical Microbiology*, American Society for Microbiology, Washington, 5. Aufl. (1991): 960
- (27) Tartter P. I., *Transfusioninduced Immunosuppression and Perioperative Infections*, in Kretschmer V., Stangel W., Eckstein R.: *Transfusionsmedizin 1992/93, Beiträge zur Infusionstherapie*, Karger, Basel (1993) 31 : 52-63
- (28) Thomas L., *Haptoglobin/Hämopexin*, in Thomas L.: *Labor und Diagnose*, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/M., 5. Aufl. (1998): 679-684
- (29) *Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Fassung 2001, revidiert 2002*, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- (30) Walker R.H. (ed.): *Technical Manual*, American Association of Blood Banks, Bethesda, 11. Aufl. (1993): 141-174, 471-489
- (31) *Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut, Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Fassung 2000 mit Neufassungen und Kommentaren 2001*, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- (32) Witt I., *Hämostase- und Fibrinolyse*system, in Greiling H., Gressner A.: *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, Schattauer, Stuttgart (1987): 716-726, 746-778



Auf diesen Seiten bieten wir Ihnen zukünftig die Möglichkeit, Fragen aus dem transfusionsmedizinischen Alltag durch Experten der DRK-Blutspendedienste in verallgemeinerter Form beantwortet zu bekommen. Richten Sie Ihre Fragen an: Schriftleitung Hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst West, Feithstraße 182, 58097 Hagen.

Frau M. K. aus A. hat folgende

Frage:

Ich bin MTA und viel im blutgruppenserologischen Labor unseres Hauses tätig. Wir haben hier schon seit einiger Zeit Diskussionen darüber, wie die „3-Tage-Gültigkeit“ der Kreuzprobe, die in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hämotherapie festgelegt ist, zu verstehen bzw. umzusetzen ist. In der transfusionsmedizinischen Dienstanweisung für unser Krankenhaus hat unser Transfusionsverantwortliche das jetzt so definiert, dass beispielsweise eine am Freitag durchgeführte Kreuzprobe mit Ende des Sonntags ungültig wird. Ich weiß aber von anderen Häusern, dass dort die Kreuzproben einen Tag länger Gültigkeit haben, und ich würde das bei uns gerne auch so handhaben. Können Sie uns hierzu Auskunft und Rat geben?

Es antwortet Dr. med. Detlev Nagl vom Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, der sich in den letzten Jahren mehrfach in dieser Zeitschrift mit den Richtlinien zur Hämotherapie auseinandergesetzt hat.

Die Richtlinien der Bundesärztekammer äußern sich diesbezüglich etwas kryptisch und daher schwer verständlich:

„Um transfusionsrelevante Antikörper durch Booster-Effekte nach Transfusionen und Schwangerschaften innerhalb der letzten sechs Monate (auch bei einer fraglichen Transfusions- und Schwangerschaftsanamnese) zu erfassen, ist die serologische Verträglichkeitsuntersuchung für weitere Transfusionen nach spätestens drei Tagen mit einer frisch entnommenen Empfängerprobe erneut durchzuführen. Dies gilt auch für vorher bereits verträglich befundene Erythrozytenkonzentrate.“

Das heißt erst einmal, dass diese Gültigkeitsdauer von drei Tagen nur dann strikt anzuwenden ist, wenn innerhalb der letzten sechs Monate sicher oder fraglich eine Transfusion stattfand oder eine Schwangerschaft bestand. Allerdings wird wohl etwa eine Transfusionsanamnese über die letzten sechs Monate in vielen Fällen weder von dem die Blutprobe ein-sendenden Arzt noch vom Patienten

und schon gar nicht vom bearbeitenden Labor überblickt werden können, so dass man es in den meisten Fällen (schon vorsichtshalber) bei der „3-Tage-Frist“ belassen wird.

Aber wie ist das nun mit dieser „Frist“? Sie werden es vielleicht nicht glauben, aber manchmal muss man zur Interpretation der Richtlinien gar das Bürgerliche Gesetzbuch heranziehen! Nach § 187 und § 188 BGB ist erstens „für den Anfang einer Frist der Tag des Anfangs eines Ereignisses nicht mitzurechnen, wenn der Beginn in den Lauf des Tages fällt“ und zweitens „eine nach Tagen bestimmte Frist mit dem Ablauf des letzten Tages“ beendet. Oder vereinfacht ausgedrückt und jetzt auf unsere Kreuzproben bezogen: Eine Kreuzprobe mit einer z. B. am Freitag entnommenen Blutprobe gilt bis Montag Nacht 24 Uhr (weil eben der Freitag noch nicht mitzählt).

Das heißt also für Sie, dass Sie entgegen Ihrer derzeitigen Praxis noch einen Tag „dranhängen“ können.

Ich möchte hier allerdings ausdrücklich darauf hinweisen, dass die „3-Tage-Frist“ nicht erst mit der Durchführung der Kreuzprobe, sondern (s. o.) mit der **Entnahme** der Blutprobe beginnt. Man kann also nicht noch mehr Zeit gewinnen, indem man die Kreuzprobe etwa erst einen Tag nach der Blutentnahme ansetzt!

Dr. M. aus Mühlheim am Main

fragt:

„Ich betreue einen Patienten, der im Rahmen der Sekundärprophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose mit Lungenembolie mit Phenprocoumon (Marcumar®) behandelt wird. Bei diesem Patienten ist trotz gesicherter Compliance und diätetisch korrekter Einhaltung einer relativ stabilen Vitamin K-Zufuhr die Einstellung des Ziel-INR fast unmöglich: Der Patient benötigt extrem hohe Dosen von Phenprocoumon und erreicht den Zielwert praktisch nie. Bisher ist aber bei diesem Patienten noch keine Rezidiv-Thrombose bzw. -Embolie aufgetreten. Medikamentennebenwirkungen sind meines Erachtens auszuschließen; der Patient nimmt neben einem Statin nur noch einen ACE-Hemmer ein. Kollegen haben über einen Fall einer extremen „Überempfindlichkeit“ bei geringer Phenprocoumon-Dosierung berichtet, bei der bei kleinsten

Dosen „übertherapeutisch“ hohe INR-Bereiche erreicht wurden. In diesem Fall konnte eine seltene genetische Störung im Vitamin K-Stoffwechsel diagnostiziert werden.

Kann man in dem oben beschriebenen Fall weitergehende Untersuchungen einleiten? Welches Labor im Umkreis kann dies?“

Es antworten Privatdozent Dr. med. Johannes Oldenburg, Leiter der Abteilung Immunhämatologie und Molekulare Hämostaseologie und Dr. med. Christof Geisen, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Frankfurt am Main:

„Die Dosierung von Phenprocoumon (Marcumar®) bei der Behandlung von Thromboembolien weist aus verschiedensten Gründen generell eine relativ große inter- und intraindividuelle Spannbreite auf. Zusätzlich gibt es erblich bedingte Ursachen für ein individuell unterschiedliches Ansprechen auf eine Coumarin-Therapie. Bei dem in den angelsächsischen Ländern häufig verwendeten Warfarin führen Polymorphismen in einem Cytochrom-p 450-Enzym (CYP2C9) zu einer deutlich erhöhten Sensitivität und erfordern eine sehr vorsichtige Dosie-

rung. Vor einigen Jahren wurden Mutationen im Faktor-IX-Gen als Ursache einer ausgeprägten Marcumarsensitivität beschrieben. Diese Patienten entwickelten in den ersten zwei bis drei Wochen nach Beginn einer Therapie mit Marcumar® schwerste Blutungen. Eine andere Ursache für Marcumarresistenz oder -sensitivität stellen Mutationen in einem kürzlich von uns beschriebenen Gen des Vitamin K-Zyklus dar (Nature 2004).

Das von diesem Gen codierte Protein (Vitamin-K-Epoxidase-Reduktase) ist verantwortlich für das Recycling von Vitamin K. Patienten mit heterozygoten Missense-Mutationen in diesem Gen, die zu einem Austausch von Aminosäuren in diesem Enzym führen, zeigen eine partielle bis komplette Resistenz gegenüber Marcumar® und Warfarin. So benötigten drei Brüder aus Norwegen mit Missense-Mutationen bis zu 250 mg Warfarin pro Woche (ca. das 7-fache der Normaldosis), um einen therapeutischen INR zu erreichen. Andere Patienten zeigten eine komplette Coumarinresistenz und waren überhaupt nicht einstellbar.

Darüber hinaus trägt auch die genetische Variabilität in anderen Genen, die im Wirkprozess von Coumarinen eine Rolle spielen, zu der großen Bandbreite der Dosierungen bei.

Nach unseren Erfahrungen stellen Patienten, die mehr als 40 mg (13 Tbl.) oder weniger als 6 mg (2 Tbl.) Marcumar pro Woche benötigen, Kandidaten für die oben beschriebenen genetischen Veränderungen dar. Wir sind gerne bei der diagnostischen Abklärung dieser Patienten behilflich. Neben den Untersuchungen des Vitamin K-Stoffwechsels werden in unserem Labor eine Vielzahl weiterer molekulargenetischer Analysen bei Erkrankungen des Hämostase-Systems durchgeführt.

Enzymtest im (blutgruppenspezifischen) Antikörper-Screening, ja oder nein ?

Herr Dr. K. aus dem Klinikum L. fragt

in seiner Eigenschaft als verantwortlicher Arzt für das blutgruppenserologische Laboratorium, ob es richtlinienkonform und zweckmäßig im Sinne einer rationellen Patientendiagnostik, dabei trotzdem mit Blick auf die transfusionsmedizinische Versorgung von Patienten sicher genug sei, wenn im Zusammenhang mit Antikörpersuchtesten und Verträglichkeitsproben („Kreuzproben“) der Enzymtest entfällt. Anlass zu der Frage gibt der nicht unerhebliche Kostendruck in den Kliniken, wel-

cher nach Einsparpotentialen in allen Bereichen suchen lässt.

Es antwortet Dr. med. Joachim Sternerberger, Leiter des Institutes für Transfusionsmedizin Hagen im DRK-Blutspendedienst West:

In der Routinediagnostik kann ein Enzymtest entfallen, ohne dass dadurch eine sichere transfusionsmedizinische Versorgung von Patienten gefährdet würde.

Der Enzymtest (unter Verwendung von Bromelin, Papain, Ficin etc.) hat seinen Stellenwert in der differentialdiagnostischen Abklärung von blutgruppenserologischen Problemfällen (z. B. Antikörpermischungen), welche vorwiegend in Speziallaboratorien untersucht werden.

Dies schließt nicht aus, dass diese Testansätze natürlich auch in der Routine-Blutgruppenserologie in Kliniklaboratorien eingeführt sein können, wie das bislang durchaus noch vielerorts der Fall ist.

Die Erfahrung zeigt jedoch, dass die Technik der Durchführung sowie die Interpretation der Ergebnisse der Enzymteste mitunter auf Schwierigkeiten stoßen, welche zur Konsequenz haben, dass diese Untersu-

chungen extern (in einem Speziallabor) nochmals durchgeführt werden. Häufig kann dabei das in der Klinik erhobene Ergebnis nicht nachvollzogen werden oder aber es muss dem Kliniker mitgeteilt werden, dass das Reaktionsmuster des Enzymtestes Spezifität eines gegen Blutgruppenmerkmale gerichteten Antikörpers nicht erkennen lässt.

Durch den Entfall der Enzymansätze in Antikörpersuchtest und Kreuzprobe sind also auch im Sinne einer rationellen Diagnostik Einsparmöglichkeiten hinsichtlich Materialeinsatz und Personalaufwand gegeben.

Die Frage nach der Richtlinienkonformität lässt sich mit einem Zitat aus den derzeit gültigen Richtlinien zur Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten beantworten:

„...eine empfindliche Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene ist der indirekte AHG-Test (Coombs-Test). Weitere Testverfahren, die nach dem jeweiligen Stand des Wissens eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität aufweisen, können angewandt werden.“

Damit ist ausgedrückt, dass der Coombs-Test im Antikörper-Screening sowie in der serologischen Verträglichkeitsprüfung („Kreuzprobe“)

nach wie vor den Goldstandard darstellt, d. h. im Coombs-Test nachgewiesene Antikörper müssen (ggf. bis zum Beweis des Gegenteils) als klinisch/transfusionsmedizinisch relevant angesehen werden.

Dies trifft im Gegensatz für Antikörper, welche ausschließlich im Enzymmilieu reagieren (von seltenen Ausnahmen abgesehen), **nicht** zu. Jedenfalls rechtfertigen diese Ausnahmen nicht den routinemäßigen Einsatz von Enzymtesten. Dies belegt die einschlägige, internationale Literatur sowie die eigenen jahrzehntelangen Erfahrungen (nachzulesen insbesondere in: Issitt PD, DJ Anstee, 1998, Applied Blood Group Serology 4th Edition, Montgomery Scientific Publication, Durham North Carolina, Literatur beim Verfasser).

Auch das in diesem Zusammenhang häufig gehörte Argument, dass solche Antikörper durch Exposition mit dem korrespondierenden Antigen (durch Bluttransfusion) geboostert werden könnten, lässt sich jedenfalls anhand der Literatur sowie der eigenen Erfahrungen kaum nachvollziehen.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass nicht erst jetzt Fragen wie die hier gestellte (gehäuft) aufkommen, sondern aus Laboratorien von Kliniken der Maximal-

versorgung bereits Mitte der 80er-Jahre an uns herangetragen worden sind. Damals vielleicht noch weniger geleitet vom Kostendruck als vielmehr von dem lästigen Test- und Zeitaufwand (einschließlich der auswärtigen Untersuchung) ohne greifbares Ergebnis. Es ist uns nicht bekannt geworden, dass in diesen Kliniken seit nunmehr bald 20 Jahren Patienten durch den Entfall des Enzymtestes zu Schaden gekommen wären.

Vielleicht sind die Vorzeichen unter dem Eindruck des GKV-Modernisierungsgesetzes günstig, um bei der Gelegenheit einer rationellen und dabei sicheren Diagnostik den Schwerpunkt und Vorrang einzuräumen vor einem mitunter übertriebenen und deplazierten Sicherheitsstreben des involvierten Labor- und Klinikpersonals („weiße-Weste-Mentalität“), wodurch lediglich die Erkenntnis vernebelt wird, dass der Patient nicht an dem Blut Schaden nimmt, welches er bekommt, sondern an dem, welches er nicht oder nicht rechtzeitig bekommt.

(Zitat Dr. Harald Fiedler, ehem. Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst NRW)

Selbstverständlich stehen Ihnen die Experten der DRK-Blutspendedienste auch für weitergehende Fragen zur Verfügung. Die in dieser Ausgabe beteiligten Experten erreichen Sie wie folgt:

Dr. med. Detlev Nagl

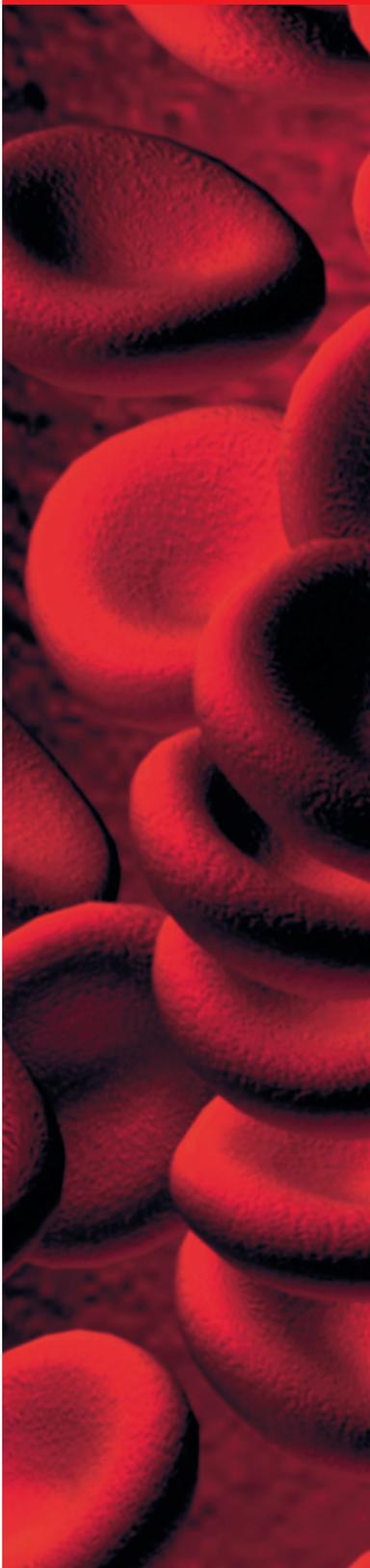
Blutspendedienst
Bayerisches Rotes Kreuz gGmbH,
Institut für Transfusionmedizin Augsburg,
Westheimer Str. 80,
86156 Augsburg.
Tel.: 08 21 / 4 80 02 - 41
Fax: 08 21 / 4 80 02 - 36,
Email: bsd-augsburg@blutspendedienst.com

PD Dr. med Johannes Oldenburg

DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg - Hessen gGmbH,
Sandhofstrasse 1,
60528 Frankfurt am Main;
Tel.: 0 69 / 67 82 - 177,
Email: joldenburg@bsdhessen.de

Dr. med. Joachim Sternberger

DRK-Blutspendedienst
West gGmbH
Institut für Transfusionsmedizin Hagen,
Feithstraße 184,
58097 Hagen
Tel.: 0 23 31 / 8 07 - 0
Email: j.sternberger@bsdwest.de



DRK-Leistungen 2003

Pro Minute 6 Erythrozytenkonzentrate

Die Lieferbereitschaft der DRK-Blutspendedienste sichert die Versorgung der Kliniken und Arztpraxen mit Blutpräparaten rund um die Uhr ganzjährig. Pro Minute wurden 2003 sechs Erythrozytenkonzentrate von den DRK-Blutspendediensten ausgeliefert.

Täglich über 150 Spendeaktionen

In Städten und Gemeinden organisiert das Deutsche Rote Kreuz zusammen mit den DRK-Blutspendediensten täglich mehr als 150 Spendeaktionen, bei denen etwa 15.000 Blutspenderinnen und Blutspender betreut werden.

Plasma für die Selbstversorgung Deutschlands

Mit 976.700 Litern Plasma aus Vollblut- und Plasmapheresespenden haben die DRK-Blutspendedienste maßgeblich zur Selbstversorgung der Bundesrepublik Deutschland beigetragen. Weitere 116.800 Liter wurden als Frischplasmapräparate direkt zur Patientenversorgung bereit gestellt.

Dank an 3,8 Mio. Blutspender

Die DRK-Blutspendedienste danken den über 3,8 Mio. Spenderinnen und Spendern, die 2003 mit ihrem persönlichen Engagement zur Sicherung der Blutversorgung beigetragen haben. Grundlage der Versorgungssicherheit bei Blutpräparaten in Deutschland ist die freiwillige, unbezahlte Vollblutspende beim Deutschen Roten Kreuz. Neben den zahlreichen ehrenamtlich tätigen Helferinnen und Helfern der Rotkreuzverbände haben auch die über 3.800 angestellten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DRK-Blutspendedienste an der Sicherung der Versorgung mitgewirkt.



Abonnieren Sie die "hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin"

35



„hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin“

ist das Fachmagazin der DRK-Blutspendedienste mit aktuellen Fachbeiträgen rund um die Themen Blut, Blutpräparate und deren Anwendung.

„hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin“ erhalten Sie kostenlos durch Ihren DRK-Blutspendedienst.

Mit beiliegender Postkarte können Sie Ihre Adresse für den regelmäßigen Postversand vormerken lassen.



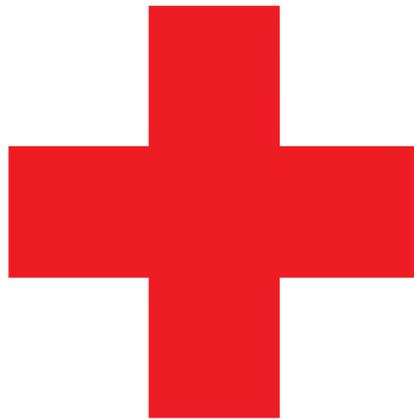
Redaktionservice für Sie

In Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben sich Fragen, zu denen Sie gerne mal von einem transfusionsmedizinischen Experten eine Antwort bekommen hätten. Schreiben Sie uns diese Frage(n) auf eine der beiliegenden Postkarten oder senden Sie eine Email mit Ihrer Frage an die Schriftleitung. Wir werden Ihre Frage unseren Experten vorlegen und in einer der nächsten Ausgaben veröffentlichen wir die Antwort. Selbstverständlich erhalten Sie vorab eine schriftliche Antwort unserer Experten. Je nach Bedarf werden wir in den nächsten Ausgaben der „hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin“ entsprechenden Platz für die Beantwortung Ihrer Fragen einräumen.

ISSN 1612-5592	(Ausg. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausg. Bayern)
ISSN 1612-5649	(Ausg. Berlin, Brandenburg)
ISSN 1612-5614	(Ausg. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622	(Ausg. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630	(Ausg. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606	(Ausg. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657	(Ausg. Sachsen)



**Die erste Liebe gibt's
im Spielzeugladen.
Blut nicht.**



**SPENDE
BLUT**
BEIM ROTEN KREUZ

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ja,

ich möchte Ihre Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren !

Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar „hämotherapie“
kostenlos an die folgende Adresse:

Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

Fax: _____



hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ja,

ich möchte Ihre Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren !

Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar „hämotherapie“
kostenlos an die folgende Adresse:

Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

Fax: _____



hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin



- Dieses Thema/diese Themen würde(n) mich interessieren. Bitte berichten Sie darüber!*

- Der Artikel _____ in Ausgabe _____
hat mir sehr gut gefallen, bitte mehr zu diesem Thema!

- Platz für Verbesserungsvorschläge!

*Bitte haben Sie Verständnis, dass bei der Fülle an Rückmeldungen die geäußerten Wünsche kanalisiert werden müssen!

ABO-SERVISCE

ADRESSÄNDERUNG?

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

und ersetzen Sie diese durch

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort

Bestellservice

hämotherapie

Feithstr. 182

58097 Hagen

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

und ersetzen Sie diese durch

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort

Bestellservice

hämotherapie

Feithstr. 182

58097 Hagen

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/ORT: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort

DRK-Redaktionsteam

hämotherapie

Feithstr. 182

58097 Hagen

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken

