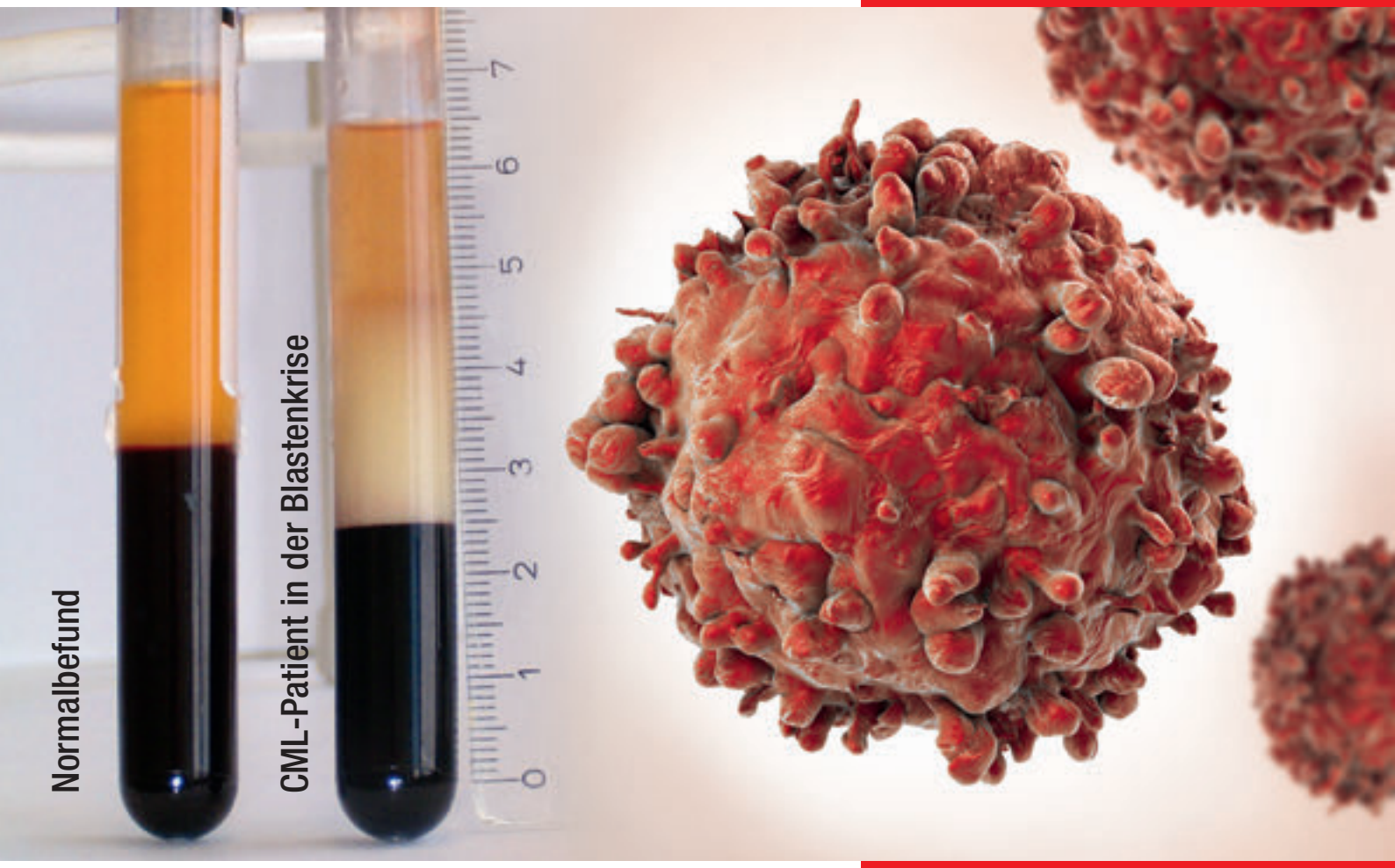
hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

28
2017



- Therapeutische Hämapherese
- Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thrombozyten-Erkrankungen
- Selbstinspektionen in der Hämotherapie
- Periinterventionelles Management direkter oraler Antikoagulanzien (DOAKs)
- Zur Anwender-Reklamation „Koagel in Erythrozyten-konzentraten“
- Die Suche nach einem nicht verwandten Fremdspender im ZKRD

Deutsches Rotes Kreuz
DRK-Blutspendedienste

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern, Neubrandenburg

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

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

Dr. med. Detlev Nagl, Augsburg
Claudia Müller, Münster
Feithstraße 182, 58097 Hagen
Tel.: 0 23 31 / 8 07 - 0
Fax: 0 23 31 / 88 13 26
Email: d.nagl@blutspendedienst.com

Redaktion:

PD Dr. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Dr. med. Robert Deitenbeck, Hagen;
Christian Kohl, München;
Claudia Müller, Münster;
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;
Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;
Prof. Dr. med. Axel Seltsam, Springe;
Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel geben die Meinung des Autors wieder und müssen nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der Herausgeber widerspiegeln.
Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für die Inhalte der Fachautoren.
Die Fachinformationen entbinden den behandelnden Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

deltacity.NET GmbH & Co. KG
SIGMA-DRUCK GmbH
www.deltacity.net

Auflagen:

Gesamtauflage: 18 550 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 28/2017, Seite ...

Titelbild (teilweise):

©Kateryna_Kon /Fotolia.com

hämotherapie

Inhalt

Editorial 28/2017 — 3

Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thrombozyten-Erkrankungen — 4–12
PD Dr. med. Tamam Bakchoul, Anna Hinz

Therapeutische Hämapherese — 13–21
Prof. Dr. med. Rainer Moog

Selbstinspektionen in der Hämotherapie — 22–24
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Axel Runge

Periinterventionelles Management direkter oraler Antikoagulanzien (DOAKs) — 25–31
Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach, Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

Zur Anwender-Reklamation „Koagel in Erythrozytenkonzentraten“ — 32–36
Dr. med. Gabriele Walther-Wenke, Brigitte Unnerstall, Dr. rer. nat. Edgar Scheel

Die Suche nach einem nicht verwandten Fremdspender im ZKRD — 37–40
Dr. med. Dr. rer. biol. Carlheinz Müller, Annette Rasche MBA

Inkompatibles Universal-Erythrozytenkonzentrat bei seltener Rhesus-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind — 41–44
Corinna Nöcker

Leserfrage

Untersuchungsumfang von blutgruppenserologischen Untersuchungen — 45
Dr. med. Christof Geisen

Die Autoren — 46–48

PD Dr. med. Thomas Zeiler
Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West
gemeinnützige GmbH

SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER, LIEBE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN!

Es ist für mich immer wieder faszinierend zu sehen, wie viele unterschiedliche Facetten unser Fachgebiet der Transfusionsmedizin aufweist. Und es ist gerade die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit allen anderen medizinischen Disziplinen, die unser Fachgebiet so spannend und interessant macht. Diese Vielfalt spiegelt sich auch in der 28. Ausgabe unserer Zeitschrift hämotherapie, die Sie nun in Händen halten, wider.

Angeborene und erworbene Thrombozyten-Erkrankungen haben große klinische Relevanz. Anna Hinz und Tamam Bakchoul gewähren uns in ihrem Beitrag einen Einblick in die modernen Labormethoden der Thrombozytenfunktionstestung und der Antikörperdiagnostik, die uns bei der Wahl der Therapie für unsere Patienten unterstützen.

Rainer Moog bringt uns anschließend das interessante Gebiet der therapeutischen Hämapherese nahe, bei der in einem maschinellen Verfahren krankhafte Blutzellen oder Plasmabestandteile aus der Zirkulation entfernt und gegebenenfalls durch gesunde Zellen oder Plasmabestandteile ersetzt werden.

Gemeinsam mit Axel Runge habe ich einige Anregungen für die Durchführung der Selbstinspektionen in der klinischen Hämotherapie zusammengestellt, die sich in der Praxis bewährt haben.

Die korrekte Behandlung von Patienten, die orale Antikoagulantien einnehmen und sich einem chirurgischem Eingriff unterziehen müssen, stellt eine große Herausforderung dar. Christoph Füllenbach, Kai Zacharowski und Patrick Meybohm ist es gelungen, das Frankfurter Modell des perioperativen Managements von Patienten unter direkter oraler Antikoagulation in knapper und übersichtlicher Form zu vermitteln und uns dabei auch noch im Vorbeigehen die Grundzüge der Hämostase in Erinnerung zu rufen.

Die Untersuchung von als fehlerhaft reklamierten Blutkomponenten hält so manche Überraschung bereit. Gabriele Walther-Wenke, Brigitte Unnerstall und Edgar Scheel haben über einen längeren Zeitraum Erythrozytenkonzentrate untersucht, bei denen Koagel im Beutel und/oder im Transfusionsbesteck aufgefallen waren und festgestellt, dass hier in vielen Fällen der Rücklauf von Patientenblut als Ursache nachzuweisen war. Den einsendenden Kliniken konnten so wichtige Hinweise auf einen sichereren Umgang mit Blutkomponenten gegeben werden.

Annette Rasche und Carlheinz Müller weihen uns in die komplexen Prozesse ein, die sich hinter der Suche nach einem Fremdspender im Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) verbergen. Das ZKRD hat sich in den nunmehr 25 Jahren seines Bestehens zu einem der erfolgreichsten Stammzell-Register weltweit entwickelt.

Zwei Themen aus der Immunhämatologie schließen das Heft ab. Zunächst weist uns Corinna Nöcker anhand eines Falles aus der eigenen Praxis darauf hin, dass das umgangssprachlich „universalverträgliche“ Erythrozytenkonzentrat der Blutgruppe 0 Rhesus negativ mit der Rhesusformel ccddee doch nicht immer verträglich ist. Ein Beitrag, den ich insbesondere vor dem Hintergrund der immer wieder großen Knappheit an Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe 0 Rhesus negativ für sehr wichtig halte. Unsere Leserfrage, die diesmal von Christof Geisen beantwortet wird, betrifft die Frage der Blutgruppenbestimmung im Rahmen der Vorbereitung einer Bluttransfusion und bei der Bestimmung von Antikörpern.

Ich bin mir sicher, dass wir hier für jeden Leser interessante Fragestellungen aufgreifen und wünsche Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre.

Thomas Zeiler

PD Dr. med. Tamam Bakchoul, Anna Hinz

Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thrombozyten-Erkrankungen

Zusammenfassung

Eine Thrombozytendysfunktion kann sowohl durch einen hereditären Thrombozytendefekt als auch durch Begleiterkrankung oder Medikamente verursacht sein. Zu den Erbkrankheiten gehört beispielweise die verminderte Expression und Funktion der Membranrezeptoren. Erworbene Störungen der Thrombozytenfunktion sind häufiger und meist Folge von Krankheiten oder eingenommenen Medikamenten. Das klinische Bild von Patienten mit thrombozytären Erkrankungen kann sehr heterogen sein. Häufig treten multiple Petechien der Haut, typischerweise am deutlichsten im Bereich der Unterschenkel, verstreute kleine Ekchymosen nach Bagatelltraumen oder Schleimhautblutungen auf. In diesem Beitrag werden wir eine kurze Zusammenfassung über die aktuellen Labormethoden zur Thrombozytenfunktionstestung und Antikörperdiagnostik vorstellen, um die Wahl der bestmöglichen Testmethode für Patienten mit thrombozytären Erkrankungen zu optimieren.

Summary

Platelet dysfunctions can be caused by inherited platelet disorders as well as comorbidities or drugs. Platelet function testing is both complex and labor intensive. Evaluation of platelet count, review of peripheral blood cell morphology and bleeding assessment tools can aid the initial differential diagnosis. For patients requiring further laboratory testing, platelet aggregometry, secretion assays and immunofluorescence are the most useful next steps and will direct further specialized testing including flow cytometry, electron microscopy and genetic diagnostics. Standardization of platelet function analysis and antibody testing are very essential and can optimize diagnosis and assure quality results. In this article we will focus on current laboratory methods which can be used to identify the underlying defects in platelet disorder. Information provided in this article will allow applying the best possible diagnostic and therapeutic approach to patients with inherited as well as acquired platelet disorders.

EINLEITUNG

Thrombozyten sind wichtige Bestandteile des Gerinnungssystems. Sie werden von Megakaryozyten durch Thrombopoetin-Stimulus im Knochenmark gebildet. Der normale Thrombozytenwert liegt zwischen 140 000 und 440 000/µl, wobei etwa ein Drittel der Thrombozyten vorübergehend in der Milz gespeichert werden. Thrombozyten zirkulieren 7–10 Tage im Blut und werden dann primär in der Milz und der Leber abgebaut.

Thrombozytäre Erkrankungen können unterteilt werden in:

1. Thrombozythämie (wird hier nicht diskutiert)
2. Thrombozytopenie
3. Thrombozytenfunktionsstörung

Eine Thrombozytopenie wird durch verminderte Produktion im Knochenmark, gesteigerten Abbau oder Verbrauch von Thrombozyten, gesteigerter Sequestration in der Milz bei normaler Thrombozytenüberlebenszeit sowie einer Kombination dieser Möglichkeiten verursacht. Sinken die Thrombozytenwerte < 50 000/µl, kann es zu leichten spontanen Blutungen kommen. Bei Werten < 5000/µl liegt ein deutlich erhöhtes Risiko auch für schwere Blutungen vor.

Eine Thrombozytendysfunktion kann sowohl durch einen hereditären Thrombozytendefekt als auch durch Begleiterkrankung oder Medikamente verursacht sein. Zu den Erbkrankheiten gehören die Glanzmann-Thrombasthenie sowie das Bernard-Soulier-Syndrom, bei welchen eine verminderte Expression und Funktion der Glykoproteine (GP) IIb/IIIa bzw. Ib/IX vorliegt. Außerdem existieren z. B. Storage-Pool-Erkrankungen, bei denen eine gestörte Speicherung bzw. Freisetzung von Inhaltsstoffen der α- oder δ-Granula ursächlich ist. Eine Übersicht über die wichtigsten hereditären Thrombozytendefekte ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Erworbene Störungen der Thrombozytenfunktion sind häufiger und meist Folge von Krankheiten oder Medikamenteneinnahme (z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen).

Das klinische Bild bei Patienten mit thrombozytären Störungen ist sehr heterogen. Häufig treten multiple Petechien der Haut, typischerweise am deutlichsten im Bereich der Unterschenkel, Ekchymosen nach Bagatelltraumen oder Schleimhautblutungen (Epistaxis, Blutungen des Gastrointestinal- und/oder Urogenitaltrakts) auf. Gastrointestinale Blutungen bzw. Blutungen im Zentralnervensystem sind nicht selten und können lebensbedrohlich sein.

In diesem Beitrag fassen wir aktuelle Labormethoden

zur Thrombozytenfunktionstestung und Antikörperdiagnostik zusammen, um die gezielte Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine thrombozytäre Erkrankung zu optimieren.

PRÄANALYTIK

Die Thrombozytenkonzentration im peripheren Blut ist ein wegweisender Parameter bei der Thrombozytendiagnostik und wird bei jedem kleinen Blutbild mitbestimmt. Während der Blutentnahme sollte die Aktivierung von Thrombozyten vermieden werden, indem auf Stauung der Venen bzw. Verwendung von Vacutainer® verzichtet wird. Bestimmte Antikoagulanzien, wie z. B. EDTA oder Citrat, die schon als konzentrierte Lösungen in die Blutentnahmeröhrchen vorbefüllt sind, können mit Rezeptoren auf der Oberfläche der geprimten Thrombozyten interagieren. Dies ist nicht ungewöhnlich, wenn EDTA Röhrchen benutzt werden. Solch eine Pseudothrombozytopenie lässt sich durch den Nachweis von Thrombozytenaggregaten im gefärbten Blutausstrich bestätigen bzw. ausschließen.

Bei der Untersuchung der Thrombozytenfunktion ist die Präanalytik sehr entscheidend. So sollten die Röhrchen nicht in der Kälte bzw. im Kühlschrank gelagert werden, da dies zu Rezeptoren-Clustering und damit zur Voraktivierung der Thrombozyten führen kann.

Wenn Screening-Tests, wie z. B. PFA-100 oder VerifyNow, eine Blutgerinnungsstörung erkennen lassen, müssen vor allem bei einer verlängerten Blutungszeit nicht-thrombozytäre Gründe (z. B. von-Willebrand-Syndrom, niedrige Hämatokrit-Werte, Medikamente) ausgeschlossen werden. Deswegen sollten Ärzte gezielt nach Einnahme von Medikamenten, wie Acetylsalicylsäure, Indomethacin oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika fragen, da Patienten diese Medikation oft nicht als „Medikamente“ betrachten. Thrombozyten besitzen keinen Zellkern und haben nur limitierte Fähigkeiten zur de-novo-Proteinsynthese. Medikamente wie Acetylsalicylsäure hemmen daher die Enzyme der Thrombozyten irreversibel für den Rest ihrer Lebensdauer. Dementsprechend sollten Patienten für eine optimale Thrombozytenfunktionstestung 7–10 Tage vorher keine dieser Medikamente eingenommen haben.

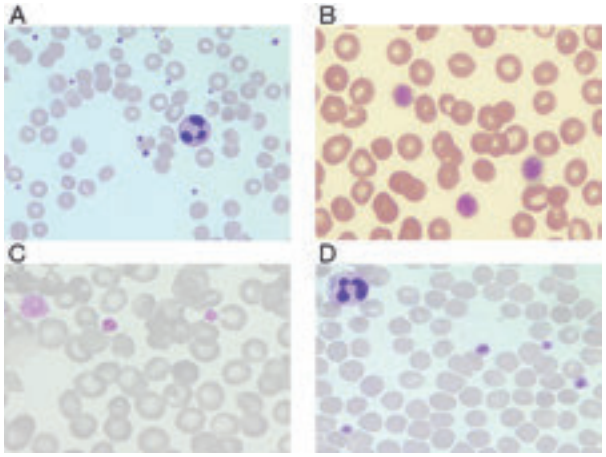


Abbildung 1: Blutausstrich gefärbt nach May-Grünwald-Giemsa

A) normal, B) Patienten mit Riesenthrombozyten (Bernard-Soulier-Syndrom), C) Patienten mit Alpha-Storage-Pool-Disease (Pseudo Grey Platelet Syndrom), D) Einschlusskörperchen (May-Hegglin-Anomalie)

MORPHOLOGIE UND PHÄNOTYPISIERUNG DER THROMBOZYTEN

Die vollautomatisierten Analysesysteme und die Impedanzmessung zur Bestimmung der Thrombozytenzahl liefern genaue Ergebnisse innerhalb eines breiten Spektrums. Die Messgenauigkeit ist jedoch vermindert, wenn die Thrombozytenzahl unter 50 000/µl liegt, vor allem wenn das Thrombozytenvolumen (MPV) stark erhöht ist. Die meisten automatisierten Zellzähler ermitteln das MPV als zusätzlichen Parameter. Das gemessene MPV hängt stark von dem benutzten Gerät ab, weswegen dieser Parameter immer bezogen auf den dazugehörigen Referenzbereich beurteilt werden sollte. Zu beachten ist, dass das MPV von den unterschiedlichen Antikoagulantien im Blutentnahmeröhrchen (Citrat oder EDTA) und von den Lagerungsbedingungen (Dauer und Temperatur) beeinflusst wird. Bei einer Makrothrombozytopenie kann es zur Ermittlung von falschen MPV-Werten kommen, da sehr große Thrombozyten in unterschiedlichen Anschnitten detektiert werden könnten. In diesem Fall ist eine direkte Auszählung mittels Hämozytometer oder Durchflusszytometrie sowie die Beurteilung eines Blutausstrichs hilfreich.

Die Thrombozytenmorphologie, speziell was die Größe und das Anfärbeverhalten anbelangt, ist im Blutausstrich, gefärbt nach Wright’s oder May-Grünwald-Giemsa (**Abbildung 1**), gut zu beurteilen. Blass gefärbte Thrombozyten können durch eine reduzierte Anzahl an α-Granula verursacht sein, die auf eine Storage-Pool-Erkrankung (z. B. das Gray Platelet Syndrom) hindeuten. Zusätzlich erhält man Informationen über die Morphologie der Erythrozyten und Granulozyten. Kleine blau gefärbte Einschlusskörperchen in polymorphkernigen Leukozyten können auf eine MYH9-zugehörige Erkrankung hinweisen. Der Thrombozytendurchmesser (MPD) kann auch

wegweisende Informationen über die Erkrankung liefern. Der MPD kann durch ein okulares Mikrometer oder eine computerassistierte Bildanalyse quantifiziert werden. Ein mittlerer MPD von > 4 µm deutet auf eine angeborene Thrombozytopenie mit Riesenthrombozyten, z. B. das biallele Bernard-Soulier-Syndrom und MYH9 assoziierte Erkrankungen, hin. Im Gegensatz dazu kann ein MPD < 2 µm auf eine x-chromosomale Thrombozytopenie, ein Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), hindeuten. Demzufolge kann der MPD bei der Unterscheidung zwischen einer angeborenen- oder immunbedingten Thrombozytopenie hilfreich sein.

Eine vielversprechende Technik ist die Immunfluoreszenz, die die Diagnose von erblich bedingten Thrombozytenerkrankungen erleichtert. Dazu werden zuerst Blutausstriche angefertigt, luftgetrocknet und dann auf normalem Postweg in Referenzlabore versandt. Dort werden die Blutausstriche mit spezifischen Antikörpern, die gegen thrombozytäre Proteine gerichtet sind, inkubiert. Die Auswahl der zu testenden Antigene erfolgt zum einen durch die Information der Thrombozytengröße und Morphologie und zum anderen durch Hinweise aus der Eigen- und Familienanamnese. Die Antikörperbindung wird daraufhin mit fluoreszenz-markierten, sekundären Antikörpern detektiert, die Blutausstriche unter dem Fluoreszenzmikroskop betrachtet und die Expression der funktionell relevanten Membranglykoproteinkomplexe z. B. GPIIb/IIIa und GPIb/V/IX wird im Vergleich zu einer Kontrolle beurteilt. Darüber hinaus kann eine abnormale Expression von α- oder δ-Granula-Markern zu weiteren Schritten in der Diagnostik von Storage-Pool-Erkrankungen führen. Eine β1-Tubulin-assoziierte Makrothrombozytopenie ist typischerweise durch das Fehlen der β-Tubulin-Isoform in der Marginalzone der Thrombozyten gekennzeichnet. Schließlich bietet die Lokalisation des Nicht-Muskel-Myosin Typ IIA im Zytoplasma der Granulozyten einen wichtigen Hinweis für die Diagnose einer MYH9-Mutation.

Die Durchflusszytometrie ist eine weitere Methode, mit welcher thrombozytäre Erkrankungen diagnostiziert werden können. Um die Expression der Membranglykoproteine (GP Ib/IX/V und GP IIb/IIIa) zu quantifizieren, werden spezifische monoklonale Antikörper, die mit Fluoreszenzfarbstoff markiert sind, verwendet. Die gemessene Fluoreszenzintensität ist proportional zur Dichte der Glykoproteinkomplexe und kann mit der gesunder Spender verglichen werden. Auch quantitative Veränderungen des Kollagen- (GPVI, Integrin α2/β1), Fi-bronektin- (Integrin α5/β1) oder Lamininrezeptors (Integrin α6/β1) können mitbestimmt werden.

FUNKTIONSUNTERSUCHUNG DER THROMBOZYTEN

Thrombozytenfunktionsstörungen können mit verschiedenen laborchemischen Tests beurteilt werden. Diese Tests bestimmen eine oder mehrere biologische Funktionen wie Adhäsion, Sekretion oder Aggregation entweder anhand einer statischen oder dynamischen Messung.

Einige Methoden werden als Screening-Tests in Routinelaboren eingesetzt, wie z. B.: PFA-100 und PFA-200, VerifyNow, Plateletworks, Impact-CA, Placar PRT-7000, Thrombelastographie (TEG) und Thrombelastometrie (Rotem). Diese Tests sind schnell durchführbar, jedoch unspezifisch für Thrombozytendefekte. Zudem sind diese Methoden sehr empfindlich gegenüber Veränderung des Hämatokrits und der Thrombozytenzahl.

Die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) misst die Thrombozytenaggregation in Echtzeit. Die dynamische Messung der verschiedenen Aggregationsphasen ermöglicht die Beurteilung von verschiedenen thrombozytären Funktionen. Dazu wird eine Probe plättchenreiches Plasma unter Scherstress bei 37 °C inkubiert. Dabei wird die Veränderung der Lichtdurchlässigkeit nach Zugabe von verschiedenen Agonisten photometrisch gemessen und aufgezeichnet.

Die Kurven, die von der LTA abgeleitet werden, können in drei Hauptphasen eingeteilt werden. Zunächst docken die Agonisten an die Thrombozyten an und werden dadurch geprimt. Dies führt dazu, dass die Thrombozyten von ihrer diskoiden Form in eine eher sphärische Form mit ausgedehnten Filopodien übergehen. Hierbei kann in der LTA ein vorübergehender kleiner Abfall der Lichtdurchlässigkeit beobachtet werden (shape change). Danach erfolgt die „erste Welle“, die reversible, fibrinogenabhängige Aggregation. Die „zweite Welle“ zeigt die irreversible Aggregation infolge der Thromboxan-A2 Formation und Sekretion der Granula an. Ristocetin induziert durch Konformationsänderung des von-Willebrand-Faktor eine Bindung an GP Ib α und somit eine Thrombozytenagglutination. Diese Messung erlaubt die Diagnostik eines Bernard-Soulier-Syndroms und von Subtypen eines von-Willebrand-Syndroms. Typischerweise wird in der LTA der maximale Anstieg der Lichtdurchlässigkeit nach der Agonistenzugabe (max. % Aggregation) dokumentiert. Die gemessenen Werte werden mit denen von gesunden Probanden verglichen. Die Referenzbereiche werden in den Laboren durch Thrombozytentestungen von mehreren (mindestens 20) gesunden Spendern festgelegt.

	Molekulare Pathogenese	Aggregometrie	Durchflusszytometrie	Weitere Diagnostik
Glanzmann Thrombasthenie	Fehlende Expression bzw. Funktion des GPIIb/IIIa	Ausgebliebene Aggregation mit allen Agonisten außer Ristocetin	GPIIb/IIIa-Komplex nicht nachweisbar bzw. vermindert	Immunoblot, genetische Testung
Bernard-Soulier-Syndrom	Verminderte Expression bzw. Funktion des GPIb/IX	Ausgebliebene Agglutination mit Ristocetin	GPIb/IX-Komplex nicht nachweisbar bzw. vermindert	Immunoblot, genetische Testung
Delta-Storage Pool Disease	Fehlende Delta Granula bzw. Störung deren Freisetzung	Verminderte Aggregation mit ADP, fehlende bzw. verzögerte zweite Phase, Desaggregation	Verminderte Expression von CD63 nach Aktivierung	ATP-Freisetzung, Mepacrin-Test, Immunfloureszenzmikrosk., EM, genetische Testung
Alpha-Storage Pool Disease	Fehlende Alpha Granula bzw. Störung der Freisetzung	Kein einheitliches Muster	Vermindert Expression von CD62 nach Aktivierung	Blutausstrich, Immunfloureszenzmikroskopie, genetische Testung
Signaltransduktions-Defekt	Dysfunktionierende Moleküle der Signalkaskade	Verlängerte Lag-Time, Verzögerte zweite Phase	Verzögerte Expression von CD62p bzw. PAC-1 nach Aktivierung	Phosphorylierungsassays
Von-Willebrand-Syndrom	Verminderter bzw. fehlender vWF	Verminderte bzw. ausgebliebene Agglutination mit Ristocetin	Unauffällig	vWF-Diagnostik
Platelet type vWS	Verstärkte bzw. spontane Bindung von GPIb alpha an vWF (Defekt in GPIb alpha)	Verstärktes Ansprechen auf Ristocetin in niedriger Konzentration	Unauffällig	Austauschversuch, genetische Untersuchungen des GPIb/IX
vWS Type IIb	Verstärkte bzw. spontane Bindung von GPIb alpha an vWF (Defekt des vWF)	Verstärktes Ansprechen auf Ristocetin in niedriger Konzentration	Unauffällig	Austauschversuch, vWF-Diagnostik inklusive Multimeranalyse
Aspirin-Like Defekt	Störung des Cyclooxygenasewegs	Ausgebliebene Aggregation mit Arachidonsäure, ggf. gestörte 2. Phase mit ADP	Unauffällig	Thromboxan A2 Bestimmung

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten hereditären Thrombozytendefekte

Die LTA gilt gegenwärtig als Goldstandard der Thrombozytenfunktionstestung für klinische Labore und erlaubt die Differentialdiagnose verschiedener Thrombozytenfunktionsstörungen (**Tabelle 1**). Jedoch wird diese Methode durch Unterschiede bei der Probenentnahme und -vorbereitung beeinflusst (**Tabelle 2**). Zudem ist die LTA, aufgrund der erforderlichen Mindestprobenmenge, bei kleinen Kindern oder bei Patienten mit einer manifesten Thrombozytopenie schwer anwendbar. Standardisierte Präanalytik und analytische Variablen könnten die Beständigkeit der Ergebnisse verbessern. Eine Empfehlung zur Standardisierung wurde von der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseologie (ISTH) publiziert.

Präanalytik	• 7–10 Tage vorher keine Medikamente, die Einfluss auf die Thrombozytenfunktion haben • Blutentnahme nach einer kurzen Pause von Nikotin und Koffein • Blutentnahme ohne Stauung in Citrat-Röhrchen • die ersten 3–4 ml des entnommenen Blutes nicht zur Testung verwenden
Analyse	• der Test sollte innerhalb vier Stunden nach Blutentnahme abgeschlossen sein • die Aggregation nach Zugabe des Agonisten sollte für mindestens 3–5 Minuten aufgezeichnet werden • ein Standard Panel von Agonisten in bestimmten Konzentrationen sollte verwendet werden • im Falle eines pathologischen Befundes sollte das Panel mit höheren Konzentrationen oder mit weiteren zusätzlichen Agonisten erweitert werden
Interpretation	• Die gesamte Aggregationskurve sollte beurteilt werden, d. h.: shape change, erste und zweite Phase, Lag Time, Steigung der Aggregationskurve und ggf. eine Disaggregation.

Tabelle 2: Empfehlungen zur optimalen Durchführung der Lichttransmissionsaggregometrie

Obwohl die LTA als Goldstandard betrachtet wird, deuten neueste Studien darauf hin, dass die LTA alleine nicht sensitiv genug ist, um alle Patienten mit Sekretionsdefekten zu identifizieren. Demnach soll die Lumi-Aggregometerie ergänzend eingesetzt werden. Hierbei wird die Reaktion von frisch freigesetztem Adenosintriphosphat (ATP) mit einem biolumineszierenden Reagenz durch Erfassung des dabei emittierten Lichtes erfasst. Eine herabgesetzte ATP-Freisetzung gibt Hinweise auf eine Abweichung der Anzahl, der Sekretion oder des Inhalts der Speichergranula. Jedoch differenzieren abweichende Ergebnisse per se nicht zwischen einer Abnormität der Granula oder einer Sekretionsstörung. Eine Differenzierung kann mit der Immunfluoreszenzmikroskopie (s. o.) gelingen, um Patienten mit einer herabgesetzten ATP-Freisetzung von denen mit einer verminderten Anzahl an Speichergranula zu unterscheiden. Alternativ kann die Messung des Inhalts der Speichergranula und der Freisetzung an Nukleotiden mithilfe von Luminometrie oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie durchgeführt werden. Ebenso kann die Aufnahme und Freisetzung von Mepacrin oder radioaktiv markiertem Serotonin genutzt werden, um die Sekretion der Speichergranula zu untersuchen.

Auch mit der Vollblutaggregometrie ist eine Thrombozytenfunktionstestung möglich. Hierbei wird die Veränderung der elektrischen Impedanz zwischen zwei Elektroden als Reaktion auf den Agonisten gemessen. Adhärierende Thrombozyten führen zur Steigerung der Impedanz, welche in einer Kurve dargestellt wird. Der Hauptvorteil der Vollblutaggregometrie besteht darin, dass geringere Blutmengen benötigt werden und dass weniger Manipulation an der Blutprobe notwendig ist (keine Isolation der Thrombozyten). Da sich die Reaktionsfähigkeit der Agonisten in der Lichttransmissions- und Vollblutaggregometrie unterscheidet, sind direkte Vergleichsstudien der Methoden noch erforderlich.

Die Durchflusszytometrie bietet ebenso die Möglichkeit zur Funktionsuntersuchung der Thrombozyten. Die Thrombozytenaktivierung wird mit standardisierten Agonisten gemessen. Die meisten Leitlinien empfehlen ADP und TRAP in jeweils einer optimalen und einer suboptimalen Konzentration. Weitere Agonisten, wie das Kollagenbindende Peptid oder Thromboxan-Analogon U46619 (einzeln oder in Kombination mit ADP), werden typischerweise verwendet, wenn das erste Screening nicht aussagekräftig war. Drei Marker können eingesetzt werden, um den Aktivierungsstatus bzw. die Aktivierbarkeit der Thrombozyten zu beurteilen:

a) aktivierte Form des GPIIb/IIIa-Komplexes (mittels PAC-1)

b) P-Selektin (CD62p) (in α-Granula gespeichert)

c) CD63 (in lysosomalen und δ-Granula gespeichert)

Diese Marker sind auf der Oberfläche von ruhenden Thrombozyten nahezu abwesend. Die Zugabe von den o. g. Agonisten bewirkt typischerweise eine Konformationsänderung des GPIIb/IIIa Komplexes und die Freisetzung der α- und δ- Granula. In der Durchflusszytometrie kann die Expression von PAC-1, P-Selektin bzw. CD63 durch die Bestimmung der Fluoreszenzintensität gemessen werden.

BLUTUNGSRISIKO BEI PATIENTEN MIT THROMBOZYTENERKRANKUNG

Zur Einschätzung und Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen kommen mehrere Scores zur Anwendung. Standardisierte Fragebögen können aussagekräftig sein, setzen aber eine gute Compliance von Arzt und Patient voraus. Detaillierte Fragen erlauben eine bessere Differen-

tialdiagnose, beanspruchen aber andererseits viel Zeit im Klinikalltag. In Deutschland sind die Blutungs-Risiko-Scores angelehnt an die Fragebögen zur Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms.

Die Human Phenotype Ontology (HPO) Kodierung wird neuerdings benutzt, um hämatologische und nicht-hämatologische Merkmale zu standardisieren. Dieser Score hilft dabei, Patienten, die ähnliche klinische Manifestationen und Laborergebnisse haben, in Erkrankungsgruppen einzuordnen. Allerdings ist eine vollständige HPO Kodierung zeitaufwendig und darüber hinaus stark abhängig von den berichtenden Ärzten und Wissenschaftlern. Nichtsdestotrotz werden in Zukunft standardisierte Blutungs-Scores für die Identifizierung von Gemeinsamkeiten in Datenbanken und Registern innerhalb der Länder, oder auch in internationalen Datenbanken, wie das der BRIDGE-BPD Konsortium, wesentlich sein.

TESTMETHODEN BEI IMMUNBEDINGTER THROMBOZYTOPENIE

Laboruntersuchungen für Thrombozyten-reaktive Alloantikörper und Autoantikörper

Die Laboruntersuchungen für eine Antikörper-vermittelte Thrombozytopenie beinhaltet die Identifikation und Klassifikation der Antikörper, die frei im Serum oder gebunden an die Thrombozyten des Patienten sind. **Tabelle 3** fasst die verschiedenen vorhandenen Tests zur Thrombozyten-Antikörper-Diagnostik und deren Verwendung bei Erkrankungen, wie der Neonatalen Alloimmunthrombozytopenie, der Posttransfusionellen Purpura, der Refraktärität nach Thrombozytentransfusionen und der Autoimmunthrombozytopenien zusammen.

Test	Beschreibung	Anwendung	Vorteile	Nachteile
Indirekte Methoden				
Durchfluss-zytometrie	Benötigt werden Thrombozyten von Spendern mit bekannten HPA-Merkmalen	Identifizierung von Thrombozyten-reaktiven Antikörpern aus Serum oder Plasma des Patienten	• Detektiert einige Antikörper, die bei Glykoprotein-spezifischen Tests schwierig detektiert werden z. B. Anti-HPA-3a • Sensitiver für instabile Antigene und Antigene mit geringer Dichte	• Nicht empfohlen zur ITP Diagnostik • Ergebnisse sind qualitativ • Erlaubt keine Differenzierung zwischen Thrombozyten-spezifischen und -unspezifischen Antikörpern (z. B. HLA-Klasse I Antikörper)
MAIPA	Glykoproteine von lysierten Spender-Thrombozyten werden mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern auf eine Mikrotiterplatte immobilisiert	Bevorzugt zur Antikörpersuche bei Alloimmunthrombozytopenien z. B. FNAIT, PTP	• Keine Reaktivität mit nicht-HPA-Antikörpern (HLA Klasse I, ABO Blutgruppe)	• Der klinische Gebrauch von Antikörpertitern ist umstritten • Kommerzielle Kits detektieren nur die häufigen Antikörper • Niedrig-titrige Antikörper mit geringer Avidität könnten nicht detektiert werden
Direkte Methoden				
Durchfluss-zytometrie	Benötigt werden Thrombozyten des Patienten	Identifizierung von gebunden Antikörpern auf Thrombozyten bei V. a. ITP	• Leicht durchzuführen • Hohe Sensitivität	• Detektiert alle Plättchen-assoziierten Antikörper • Niedrige Spezifizität, oft falsch positiv bei nicht-ITP
MAIPA	Immobilisierung der mit den Antikörpern beladenen Glykoproteinen der Patiententhrombozyten	Identifizierung von Antikörpern, die spezifisch an thrombozytäre Glykoproteine gebunden sind (ITP)	• Sensitiver und spezifischer als indirekte Tests	• Sensitivität ist vermindert bei schwerer Thrombozytopenie

Tabelle 3: Methoden zur Untersuchung von thrombozytären Antikörpern

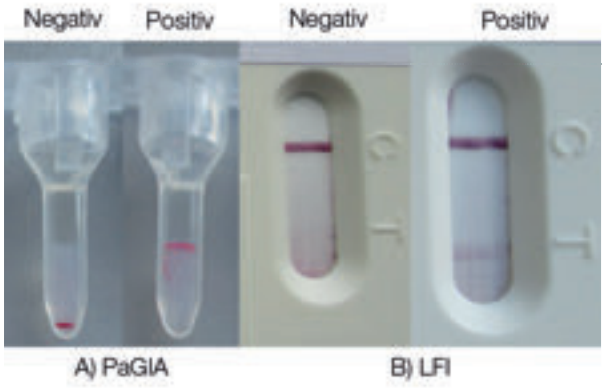


Abbildung 2: Schnelltests zum Nachweis von PF4/Heparin-Antikörpern

A) Partikel Gelzentrifugationstechnologie (PaGIA),

B) Lateral-Flow Immunoassay (LFI) Immunoassay

Laboruntersuchungen zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie

Heparin ist das am häufigsten bei stationären und nicht selten auch bei ambulanten Patienten genutzte Antikoagulans. Eine der klinisch relevanten Nebenwirkungen der Heparin-Therapie ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Heparin bindet durch seine negative Ladung an viele positiv-geladene Proteine, z. B. Plättchenfaktor 4 (PF4), IL8, NAP-2, und bildet mit diesen hochimmunisierende Komplexe. Antikörper gegen Heparin und PF4 Komplexe sind für die thrombogene Natur der HIT verantwortlich. Das liegt daran, dass eine Untergruppe der Antikörper die Thrombozyten über Vernetzung der thrombozytären Fcγ-IIA Rezeptoren aktivieren kann und dadurch zur Freisetzung von Mikropartikeln aus den Plättchen und zur Thrombinbildung führt. So kommt es bei HIT-Patienten durch Gabe von dem Antikoagulans Heparin paradoxerweise zu einer Gerinnungsaktivierung.

Oft ist es schwierig, die Diagnose einer HIT lediglich anhand der klinischen Angaben auszuschließen bzw. zu bestätigen. Daher haben die Laboruntersuchungen auf Heparin-abhängige Antikörper ein festes Standbein in der Diagnostik. Zwei verschiedene Kategorien von Tests sind zurzeit verfügbar: Immunoassays, die die Bindung von Anti-PF4/Heparin-Antikörpern detektieren, sowie funktionelle Labortests, die die Fähigkeit der Antikörper, Thrombozyten in Anwesenheit von Heparin zu aktivieren, untersuchen.

Immunoassays

Um die für HIT verantwortlichen Antikörper nachzuweisen, wird das Ziel-Antigen (PF4/ Heparin oder PF4/Polyanion Komplex) auf eine Festphase gebunden, z. B. Mikrotiterplatten im ELISA oder Mikropartikel in Bead-basierten Tests, welchen Patientenserum zugeführt wird.

Der Schnell-Test

In den meisten Testsystemen erfolgt der Nachweis von Antikörpern gegen PF4/Heparin-Komplexe durch die Verwendung von particle-based Immunoassays; z. B. Partikel Gelzentrifugationstechnologie (PaGIA), Later-Flow Immunoassay (LFI, **Abbildung 2**). Im PaGIA werden rote Beads mit PF4/Heparin beschichtet. In Anwesenheit von

4Ts	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	Abfall der Plättchenzahl um > 50 % und niedrigster Plättchenwert ≥ 20 x 10^9/L	Abfall der Plättchenzahl um 30–50 % oder niedrigster Plättchenwert 10–19x10^9/L	Abfall der Plättchenzahl um < 30 % oder niedrigster Plättchenwert < 10 x10^9/L
Zeitpunkt des Plättchenabfalls	Zwischen Tag 5–10 der Heparintherapie oder am Tag des Beginns (Heparin Therapie innerhalb der letzten 30 Tage)	Unbekannt bzw. > Tag 10 der Heparin-Therapie oder am Tag des Therapie-Beginns (Heparin-Therapie innerhalb der letzten 30–90 Tage)	< 4 Tage (keine frühere Heparin-Therapie)
Thrombose	Gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion (anaph. Reaktion nach Heparinbolus)	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	Keine
Andere Gründe für die Thrombopenie	Keine	Möglich	Definitiv

Tabelle 4: 4T Score zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT)

Modifiziert nach Lo GK et al, Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006; 4: 75965

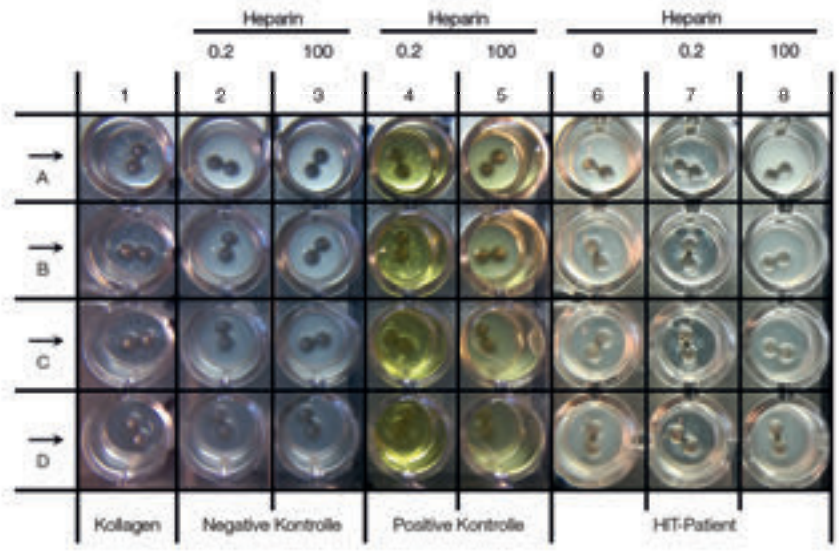


Abbildung 3: HIPA Test zum Nachweis von Plättchen-aktivierenden, Heparin-abhängigen PF4/Heparin-Antikörpern

Patientenserum wird mit gewaschenen Thrombozyten (A–D) in Anwesenheit von Puffer, 0,2 und 100 IU/ml Heparin inkubiert. Die Zeit bis zur Aggregatbildung wird dann bestimmt. Die klinisch relevanten Antikörper zeigen typischerweise eine Aggregatbildung innerhalb von 30 Minuten mit mindestens 2 von 4 Spenderthrombozyten.

Anti-PF4/Heparin-Antikörpern werden Bead-Vernetzungen gebildet. Somit können diese bei Zentrifugation nicht mehr durch das Gel wandern. Einige Berichte beschreiben falsch negative Ergebnisse, aber in einer großen prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei negativem Ergebnis trotz starkem, klinischem Hinweis, eine HIT korrekt ausgeschlossen werden konnte. Bei der LFI werden PF4/Heparin-Komplexe nach Reaktion mit Antikörpern auf einem Teststreifen sichtbar gemacht. Nach Zugabe des Patientenserums mit den Antikörpern erscheint dann eine sichtbare Bande. Dieser Test zeigte sehr gute prädiktive Werte in den ersten Evaluationsstudien. Eine Auswertung im klinischen Alltag steht noch aus.

Das Hauptproblem der Schnelltests liegt daran, dass sie in der Regel eine unbefriedigende Testspezifität aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigte eine Metaanalyse, dass die genannten Schnelltests bei negativem Ergebnis gut geeignet sind eine HIT auszuschließen. Die Verwendung von einem Schnelltest in Kombination mit einem geeigneten Scoring-System (**Tabelle 4**) ist unerlässlich, um falsch negative bzw. falsch positive Ergebnisse zu vermindern.

ELISA

Im ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) werden PF4/Heparin-Komplexe als Festphase auf eine Mikrotiterplatte gebunden. Auf diese wird Patientenserum oder -plasma pippetiert. Durch Zugabe von mit Enzym markierten sekundären Antikörpern und Substrat kann die Antikörperbindung über eine Farbänderung sichtbar gemacht werden. Bei negativem Ergebnis sind diese Testsysteme sehr gut geeignet, den Verdacht auf eine HIT zu entkräften (Sensitivität ca. 99 %). Allerdings ist die Spezifität der Tests gering, lediglich 40–80 %, da Antikörper gegen die Komplexe aus Heparin und PF4 nachgewiesen werden und nicht deren Fähigkeit Thrombozyten zu aktivieren. Um die Spezifität dieser Testsysteme zu erhöhen, können zusätzliche Anpassungen vorgenommen werden. Zum Beispiel kann der ausschließliche Nachweis von IgG Antiköpern, die Berücksichtigung der Höhe der optischen Dichte, oder die Inhibition der Antikörperbindung durch Zugabe von Heparin im Überschuss bei diesem Testsystem zu einer Erhöhung der Spezifität beitragen.

Neulich wurden die Leistung und Eigenschaften der Immunoassays in drei Metaanalysen evaluiert. Es kann gesagt werden, dass der IgG ELISA den besten Kompromiss zwischen Testsensitivität und –spezifität für den Nachweis der klinisch relevanten HIT-Antikörper besitzt.

Funktionelle Tests

Die klinisch relevantesten Antikörper sind solche, die in Anwesenheit von Heparin die Fähigkeit haben, Thrombozyten zu aktivieren. Dies kann durch funktionelle Tests beurteilt werden, die die Aktivierung der Thrombozyten gesunder Spender in Anwesenheit von Patientenserum und Heparin untersuchen. Es kann zwischen zwei Gruppen funktioneller Tests unterschieden werden. Die eine wird mit Vollblut bzw. mit Thrombozyten-reichem Plasma und die andere wird mit gewaschenen Thrombozyten durchgeführt. Die Spezifität dieser Tests kann durch die Hemmung der Thrombozytenaktivierung, durch Zugabe von Heparin im Überschuss (100 IU/mL; beweisend für Heparin-Abhängigkeit) und durch Blockierung der Fcγ-Rezeptor-IIa-abhängigen Aktivierung mit einem monoklonalen Antikörper, erhöht werden.

Tests, die mit gewaschenen Thrombozyten durchgeführt werden, sind derzeit „Goldstandard“ in der Diagnostik von Thrombozyten-aktivierenden Antikörpern. Am häufigsten werden der HIPA (Heparin-induzierter Thrombozytenaktivierungstest, **Abbildung 3**) und der SRA (Serotonin release assay) durchgeführt.

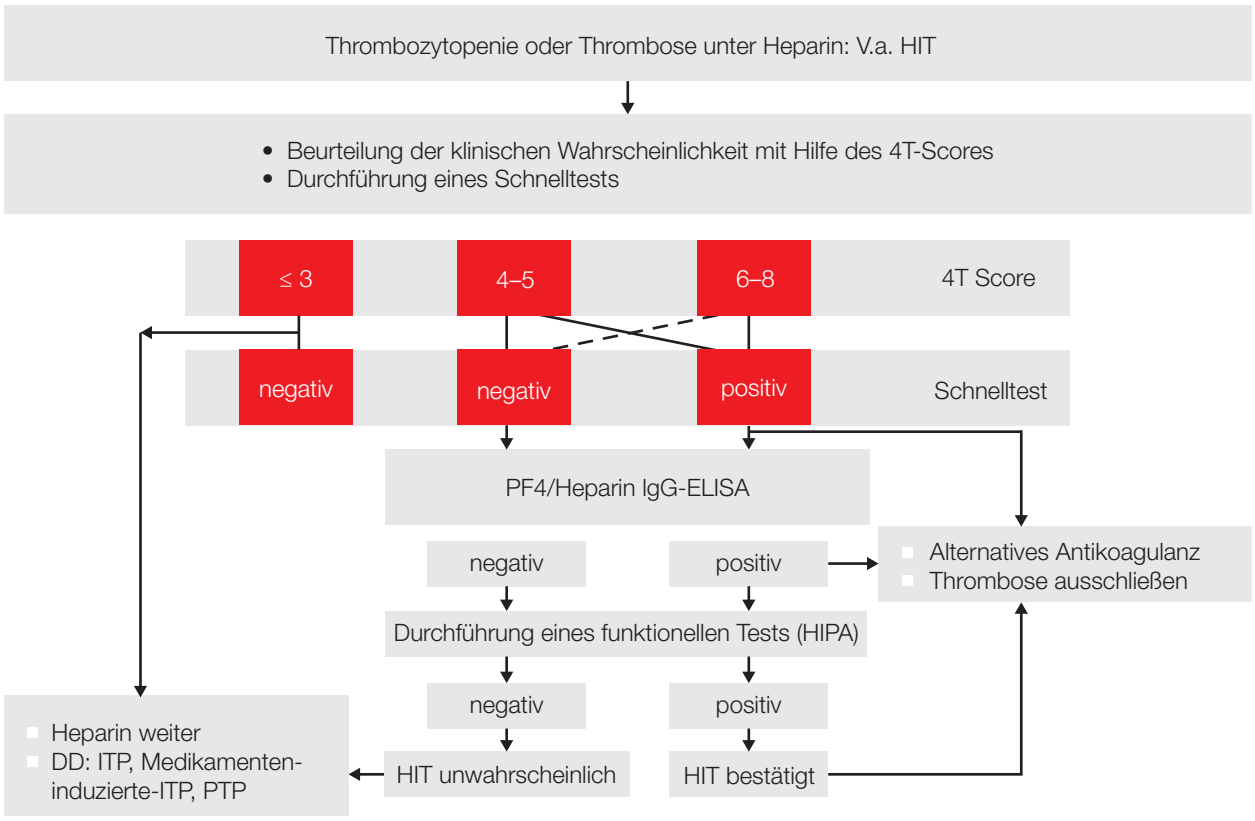


Abbildung 4: Algorithmus zur vorgeschlagenen Vorgehensweise bei Verdacht auf HIT

Beide Tests verwenden gewaschene Thrombozyten und detektieren deren Aktivierung anhand genauer Beobachtung der Aggregatbildung oder der Serotoninfreisetzung durch Heparin-abhängige Antikörper. Obwohl beide funktionellen Tests als sehr spezifisch für die Diagnose der HIT angesehen werden, haben sie einige Nachteile und Anwendungsgrenzen. Sie sind zeitaufwendig, was die Verwendbarkeit in direkter klinischer Entscheidungsfindung limitiert. Ebenso verlangen sie sowohl hoch qualifizierte Labormitarbeiter als auch Thrombozyten von gesunden Spendern. Außerdem bedarf der SRA der Nutzung von Radioisotopen, welche die meisten klinischen Labore versuchen aufgrund von Sicherheitsbestimmungen zu vermeiden.

Management von Patienten mit Verdacht auf HIT

Bei HIT Patienten ist die primäre Sorge nicht die Blutungsneigung durch Thrombozytopenie, sondern die Thrombosegefahr durch Thrombozytenaktivierung, welche durch Heparin-induzierte Antikörper getriggert wird. Daher sollte bei Patienten mit einem Thrombozytenabfall im zeitlichen Verlauf nach Beginn der Heparin-Therapie oder thromboembolischen Komplikationen in diesem Zusammenhang Heparin sofort abgesetzt werden. Allerdings entwickeln 50 % der HIT Patienten neue Thrombosen nach Absetzen der Heparin-Therapie, wenn keine alternative Antikoagulation fortgeführt wird. Deswegen muss eine Umstellung auf eine alternative Antikoagulation bei dringendem Verdacht noch vor dem Vorliegen aller Labortests erfolgen. Beispielhafter Algorithmus zur HIT-Diagnostik ist in der **Abbildung 4** zu finden.

Die Autoren

PD Dr. med. Tamam Bakchoul
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
gemeinnützige GmbH, Tübingen
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Anna Hinz
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
gemeinnützige GmbH, Tübingen
anna.hinz@med.uni-tuebingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Prof. Dr. med. Rainer Moog

Therapeutische Hämapherese

Zusammenfassung

Bei der therapeutischen Hämapherese werden krankhafte Blutzellen oder Plasma aus der Zirkulation entzogen und ggf. durch gesunde Blutbestandteile ersetzt. Die therapeutische Hämapherese kann als Erstlinientherapie zur Behandlung lebensbedrohlicher Zustände alleine oder in Kombination mit einer medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Amerikanische Empfehlungen mit Einteilung in Kategorien und Empfehlungsgraden haben sich für die Indikationsstellung zur therapeutischen Hämapherese bewährt. Die Kinetik der zu entfernenden Zellen bzw. Substanz muss bei der Planung der therapeutischen Hämapherese berücksichtigt werden. Neue Medikamentenentwicklungen sind beim künftigen Stellenwert der therapeutischen Lipidapherese zu berücksichtigen.

Summary

During therapeutic hemapheresis, pathologic blood components are removed from the circulation and replaced by healthy donor cells or plasma if necessary. Therapeutic hemapheresis is used as first line therapy alone or in combination with drug therapy. Guidelines of the American Society for Apheresis using categories and recommendations of therapeutic hemapheresis are widely used. The kinetics of the pathological substance which has to be removed must be taken into consideration when planning therapeutic hemapheresis. The development of new drugs has to be taken into consideration in future indication of lipid apheresis.

ENTWICKLUNG DER THERAPEUTISCHEN HÄMAPHERESE

De Laval beschrieb im Jahr 1877 erstmalig eine Auftrennung durch Zentrifugation mit einem Separator. Tierexperimentell wurde eine Plasmapherese 1914 durch Abel an der John Hopkins Universität, USA, im Rahmen der Nierenforschung erwähnt. Motiviert durch die CML-Erkrankung eines Ingenieurssohns entwickelte Freireich Anfang der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts gemeinsam mit der Industrie den ersten Blutzellseparator für den Einsatz am Menschen. Antikoaguliertes Patientenblut durchfließt eine Zentrifuge, die das Blut aufgrund der unterschiedlichen spezifischen Dichte seiner Blutkomponenten auftrennt. Es wurden Zellseparationssysteme mit diskontinuierlichem und kontinuierlichem Blutfluss entwickelt. Seit 1964 wurden Studien zur therapeutischen Leukozytapherese bei Patienten mit chronischen Leukämien durchgeführt. Eine erste automatisierte therapeutische Plasmapherese wurde 1969 beschrieben. Erfolge der therapeutischen Plasmapherese bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndrom bei M. Waldenström und technologische Fortschritte in der Entwicklung von Blutzellseparatoren, die es erlauben große Plasmamengen auszutauschen, haben die therapeutische Plasmapherese zu einem heutigen Standardbehandlungsverfahren werden lassen. Gerätetypen mit kontinuierlichem Blutflussverfahren werden hierbei heutzutage aus Gründen der kürzeren Apheresedauer und der besseren Verträglichkeit im Vergleich zum diskontinuierlichen Verfahren bevorzugt.

DEFINITION

Die therapeutische Hämapherese ermöglicht die Reduktion und Entfernung von Blutzellen oder -plasma aus

Nomenklatur

Die therapeutische Hämapherese ist die Entfernung von Blutbestandteilen durch gezielte Entnahme bestimmter Zellen oder Plasma mit Hilfe eines Zellseparators. Sie umfasst:

Therapeutische Leukozytapherese	=	Entnahme von Leukozyten
Therapeutische Erythrozytapherese	=	Entnahme von Erythrozyten
Therapeutische Thrombozytapherese	=	Entnahme von Thrombozyten
Therapeutische Plasmapherese	=	Entfernung von Plasmabestandteilen
Therapeutische Lipidapherese	=	Entfernung von Lipoproteinen

dem Kreislauf. Mit Hilfe von Zellseparationsverfahren können einzelne Blutbestandteile (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma und Proteine) aus dem Blut abgetrennt werden. Die übrigen Blutbestandteile werden dabei dem Patienten wieder direkt zugeführt. Der extrakorporale Kreislauf und der Einsatz von Zellseparatoren am Patienten erlauben die direkte Auftrennung von Blut in verschiedene Bestandteile während des Entnahmevorgangs und die Entfernung von pathologischen Zellen bzw. Plasma.

THERAPEUTISCHE LEUKOZYTAPHERESE

Die therapeutische Leukozytapherese ist eine symptomatische Behandlung der Hyperleukozytose bei akuten und chronischen Leukämien. Das Ziel der Leukozytapherese ist, die erhöhten Leukozytenmasse zu reduzieren, um das Leukostasesyndrom zu verhindern oder zu behandeln[1,2]. Die Leukostase wird als ein wichtiger prognostischer Faktor für die Frühmortalität bei akuten Leukämien angesehen.

Leukozyten und insbesondere leukämische Blasten sind weniger verformbar als rote Blutzellen. Die massive Erhöhung von Leukozyten bei Leukämien ist mit einer erhöhten Blutviskosität assoziiert (**Abbildung 1**). Hierdurch kann es zum Verschluss von Blutgefäßen mit Ischämie, Hypoxämie und Endothelschäden kommen. Andere Aspekte der Pathogenese können die Aktivierung von Endothelzellen durch Zytokine (TNF-α und Interleukin-β) von Blasten sein

Abbildung 1: Hyperleukozytose bei CML

Deutlich vermehrte Leukozyten im Probenröhrchen rechts im Vergleich zum Normalblut links mit dünner Leukozytenschicht

und Interaktionen zwischen leukämischen und endothelialen Zellen durch die Adhäsion von Molekülen. Beide Mechanismen können synergistisch wirken und das Leukostasesyndrom hervorrufen. Gewebeblutungen und der Verlust von Organfunktionen sind Konsequenzen von diesen pathologischen Ereignissen. Ferner erhöhen sie das Risiko der leukämischen Infiltration in die betroffenen Organe. Typische Organmanifestationen der Leukostase sind die Lunge und das Zentralnervensystem. Embolien in peripheren Arterien mit ischämischen Läsionen sind in einigen klinischen Fällen beschrieben. Priapismus, durch Leukostase bedingt, ist eine spezielle Notfallsituation. Es sind Risikoscores für die Wahrscheinlichkeit eines Leukostasesyndroms bei Patienten mit Leukämie und Hyperleukozytose erarbeitet worden[3]. Hierbei wurden Patienten in vier Gruppen eingeteilt: keine, mögliche, wahrscheinliche und hoch wahrscheinliche Leukostase. Leider hat sich dieses Einteilungssystem bis heute klinisch nicht durchgesetzt, ist jedoch ein interessantes Werkzeug für weitere Studien.

Der kritische Leukozytenwert, der zu einer therapeutischen Intervision führen sollte, ist nicht klar definiert. Die Inzidenz und die Schwere eines Leukostasesyndroms hängen vom Typ der Leukämie ab. Das Risiko wird insbesondere als hoch bei der akuten myeloischen Leukämie gesehen, wobei Leukozytenwerte zwischen 50 000 und 100 000 pro µl als gefährlich angesehen werden und eine Indikation für die Leukozytapherese darstellen. Leukozytenwerte oberhalb vom 300 000 pro µl bei AML-Patienten stellen eine absolute Indikation zur Leukozytapherese dar. Bei der chronischen myeloischen Leukämie und der lymphatischen Leukämie besteht ein Risiko für eine Leukostase bei Leukozytenwerten von deutlich über 300 000 pro µl. Wegen der niedrigen Anzahl von publizierten Studien ist das Evidenzlevel für die Leukozytendepletion niedrig. Prospektive randomisierte Studien sind nicht publiziert worden.

Eine Leukozytapherese ist kontraindiziert bei der AML FAB M3 wegen der begleitenden Gerinnungsstörung, die charakteristisch für diesen Subtyp der akuten myeloischen Leukämie ist. Es gibt keine anderen absoluten Kontraindikationen. Relative Kontraindikationen wie Anämie, Thrombozytopenie, systemische Infektionen und respiratorische sowie zirkulatorische Insuffizienz können vernachlässigt werden, sofern eine adäquate supportive Therapie durchgeführt wird.

Die therapeutische Leukozytapherese sollten nur in Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden. Für das Verfahren werden geschulte und trainierte Ärzte

und Schwestern benötigt. Während der Leukozytapherese sollten Blutdruck, Herzfrequenz, EKG und Sauerstoffsättigung überwacht werden. Eine Verlegung eines Patienten auf eine Intensivstation sollte möglich sein. Es sollte eine enge Kooperation zwischen Transfusionsmedizin, Hämatologie, Pädiatrie und Anästhesiologie/Intensivmedizin bestehen.

Sofern möglich, sollte ein peripher venöser Zugang für die Leukozytapherese gewählt werden. Hierdurch kann ein Zeitverlust durch die Anlage eines zentralvenösen Katheders vermieden werden und eine Blutungskomplikation durch die ZVK-Anlage reduziert werden. Außer dem kritischen Allgemeinzustand der Patienten mit Leukostase sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen der Leukozytapherese bislang publiziert worden. Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen durch die Grunderkrankung können durch die Zellseparation getriggert werden und es sollte eine adäquate Antikoagulation erfolgen. Eine Verschlechterung der zellulären und plasmatischen Gerinnung während der Antikoagulation muss berücksichtigt werden. Normalerweise wird Citrat als Antikoagulanz in einem Mischungsverhältnis von 1:16 bis 1:20 verwendet. Heparin sollte wegen seiner langandauernden systemischen inhibitorischen Effekte auf die Gerinnung nicht verwandt werden. Es sollte ein Blutvolumen vom zwei bis vierfachen des Patientenblutvolumens bei der Leukozytapherese prozessiert werden. Der Hämatokrit des Apheresates sollte 3–5 % betragen. Bei bestimmten Leukämieformen kann es sinnvoll sein, die Zentrifugengeschwindigkeit zu erhöhen, um die Sedimentation der leukämischen Blasten zu optimieren. Die Verwendung eines Sedimentationsbeschleunigers ist nicht notwendig. Während des Verfahrens sollten die Patienten sorgfältig auf Parästhesien – durch eine Hypokalzämie bedingt – beobachtet werden und gegebenenfalls eine Kalziumsubstitution erhalten. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und bei Kindern sollten Kalzium- und Kaliumspiegel stündlich gemessen werden und gegebenenfalls intravenös korrigiert werden. Weiterhin wird eine kontinuierliche Sauerstoffsättigungsmessung durch Pulsoxymetrie und eine nichtinvasive Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz bei diesen Patienten empfohlen.

Das Volumen des Leukozytaphereseproduktes bewegt sich im Bereich von 200 bis 1 000 ml je nach verwendeten Blutzellseparatortyp und dem prozessierten Patientenblutvolumen (**Abbildung 2**). Falls mehr als 20 % des Patientenblutvolumens prozessiert werden, wird eine Volumensubstitution mit Kolloiden oder Humanalbumin empfohlen. Eine eventuell-notwendige Erythrozytentransfusion sollte am Ende der Leukozytapherese erfolgen, um einen

Abbildung 2: Leukapheresat

Eindrucksvolle Absammlung leukämischer Zellen oberhalb der Erythrozyten- und unterhalb der Plasmaschicht.

weiteren Anstieg der Blutviskosität während des Verfahrens zu vermeiden. Blutbild, Elektrolyte und Gerinnungsparameter sollten zu Beginn und am Ende des Verfahrens bestimmt werden. Die therapeutische Leukozytapherese kann täglich wiederholt werden bis die Leukostasesymptome verschwunden sind oder die Leukozytenzielwerte (bei AML normalerweise unter 100 000 pro µl, bei anderen Leukämien unter 200 000 pro µl) erreicht sind. Es gibt keine klinische Rationale, mehr als eine Leukozytapherese pro Tag durchzuführen. Bei Schwangeren und Patienten mit vorübergehenden anderen Kontraindikationen zur zytotoxischen Therapie kann die Leukozytapherese über längere Zeitintervalle wiederholt werden, bis eine Chemotherapie begonnen werden kann.

Bei Patienten mit Leukostase bewirkt eine einzige Leukozytapherese meist eine bemerkenswerte Verbesserung des klinischen Zustandes. Während einer Leukozytapherese kann der Leukozytenwert im peripheren Blut um 10–70 % gesenkt werden. Der therapeutische Nutzen der Leukozytapherese ist insbesondere bei Patienten mit AML und bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie untersucht worden. Leider sind bislang keine prospektiven Studien publiziert worden. In zwei retrospektiven Studien mit Kontrollgruppen wurde ein positiver Effekt der Leukozytapherese auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit neudiagnostizierter AML nachgewiesen[4,5]. Andere retrospektive Studien verglichen die Behandlung von AML-Patienten mit Leukozytapherese gegen Hydroxyurea und fanden ein ähnliches Überleben nach 8 und 28 Tagen. Insgesamt gibt es wenig Evidenz, dass die therapeutische Leukozytapherese eine substanzielle Bedeutung für das Outcome von erwachsenen Patienten mit Leukostase hat. Bei Kindern mit ALL wird häufig eine Hyperleukozytose zum Diagnosezeitpunkt gefunden. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass bei 94 Kindern, die mit therapeutischer Leukozytapherese behandelt

wurden, die Reduktion des Leukozytenwertes die Einleitung der Chemotherapie verzögerte.

Obwohl die therapeutische Leukozytapherese vor mehr als 50 Jahren eingeführt wurde, ist ihre Rolle im therapeutischen Algorithmus der Leukämiebehandlung unklar. Die technischen Aspekte des Verfahrens sind wegen der Heterogenität der leukämischen Zellpopulationen schwierig zu standardisieren. Die Effizienz der Leukozytenreduktion korreliert nicht nur mit der Anzahl an depletierten Zellen, sondern auch mit dem Wachstumsverhalten und der Verteilungskinetik von leukämischen Blasten. Technische Aspekte und die Pathophysiologie erklären die große Variation der Leukozytenreduktion bei einzelnen Patienten, die bei einem Behandlungszyklus erzielt werden kann. Die Literatur belegt keinen klaren Vorteil der therapeutischen Leukozytapherese im Vergleich zu einer konventionellen zytoreduktiven Therapie bezüglich Langzeitüberleben bei jeglichen Leukämieformen.

Daten zeigen, dass das Hyperleukostasesyndrom mit anderen schlechten prognostischen Faktoren korreliert, insbesondere bei AML und ALL, die nicht durch eine zytoreduktive Behandlung beeinflusst werden können. Andererseits profitieren einige Patienten von einer sofortigen Leukozytendepletion, beispielsweise Patienten mit Priapismus oder Leukostase-bedingtem Koma. Welche Patienten mit einem asymptomatischen Leukostasesyndrom ein Risiko für die Entwicklung einer lebensbedrohenden Leukostase haben und somit von einer Leukozytendepletion profitieren werden, bleibt unklar.

Kategorie	Beschreibung
I	Erkrankungen, für die die Apherese als Erstlinientherapie akzeptiert ist; entweder als alleinige Therapieform oder in Kombination mit anderer Behandlungsmethode
II	Erkrankungen, für die die Apherese als Zweitlinientherapie akzeptiert ist; entweder als alleinige Therapieform oder in Kombination mit anderer Behandlungsmethode
III	Hämapherese nicht als anerkannte Behandlungsmethode; medizinische Einzelfallentscheidung
IV	Erkrankungen mit publizierter Evidenz, dass die Apherese ineffektiv oder schädlich ist

Tabelle 1: Kategorien der amerikanischen Apherese Gesellschaft (ASFA) zum Einsatz therapeutischer Hämapheresen

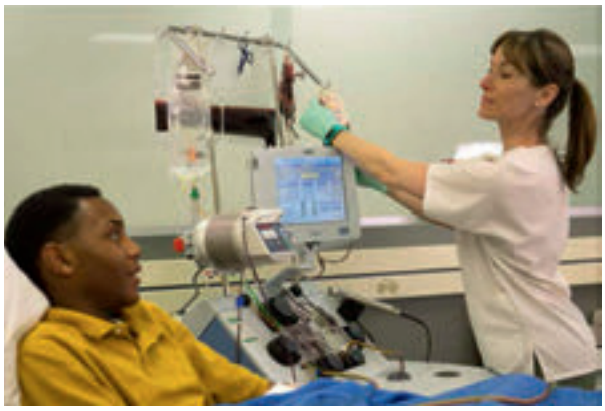


Abbildung 3: Therapeutische Erythrozytapherese

Gemäß heutigem Wissenstand können folgende Empfehlungen gemacht werden:

- Die Hyperleukozytose bei der akuten Leukämie stellt eine Notfallsituation dar, die eine sofortige adäquate Therapie verlangt.
- Die frühzeitige Einleitung einer Chemotherapie, Hydroxyurea und supportive Therapie sind fundamentale Säulen und müssen gewährleistet sein.
- Patienten mit eindeutigen Symptomen der Leukostase sollten zeitnah einer therapeutischen Leukozytendepletion zugeführt werden. Die Leukozytapherese muss in einem Zentrum mit entsprechender Expertise bei der Leukozytapherese und mit Notfallausrüstung durchgeführt werden. Leukozytaphereseverfahren sollten täglich wiederholt werden, bis die Leukostasesymptome verschwunden sind und der Leukozytenwert „sichere“ Werte erreicht hat.
- Bei asymptomatischen Patienten mit Hyperleukozytose ist die Entscheidung zu einer Leukozytendepletion durch den behandelnden Arzt zu stellen.

Die amerikanische Apherese Gesellschaft hat Empfehlungen für die Durchführung von therapeutischen Hämapheresen bei Erkrankungen aufgestellt[6]. Hierbei wurde der Stellenwert der therapeutischen Hämapherese in vier Kategorien nach Behandlungseffektivität eingeteilt (**Tabelle 1**).

Über die Jahre hinweg wurden zusätzlich Empfehlungsgrade für Hämaphereseverfahren bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben. Ein Auszug der Empfehlungen für hier abgehandelte Krankheiten findet sich in **Tabelle 2**.

Erkrankung	Apherese-Behandlung	Kategorie	Empfehlungsgrad
Familiäre Hypercholesterinämie			
Homozygot	LDLA	I	1A
Heterozygot	LDLA	II	1A
Hyperleukozytose			
Symptomatisch	LA	I	1B
Prophylaktisch	LA	III	2C
Malaria, schwer	RA	II	2B
Myastenia gravis, mittelgradig bis schwer	PA	I	1B
Polyzythämia vera	RA	I	1B
Sichelzellanämie			
Akuter Anfall	RA	I	1C
Schweres, akutes Brustkorb-Syndrom	RA	II	1C
Prophylaxe	RA	II	1C
Thrombotisch thrombozytopenische Purpura	PA	I	1A
Thrombozytose			
- Symptomatisch	TA	II	2C
- Prophylaktisch	TA	III	2C

Tabelle 2: Therapeutische Hämapherese bei ausgesuchten Erkrankungen (abgewandelt nach ASFA-Empfehlungen)
LA: Leukozytapherese, LDLA: LDL-Apherese, PA: Plasmaaustausch, RA: Erythrozytapherese, TA: Thrombozytapherese

THERAPEUTISCHE ERYTHROZYTAPHERESE

Bei der therapeutischen Erythrozytapherese werden krankhaft veränderte Erythrozyten, die Krankheitsprozesse hervorrufen, entfernt und durch gesunde Spendererythrozyten ersetzt. Typische Indikationen für eine therapeutische Erythrozytapherese sind Hämoglobinopathien, die eine ischämische Krise, z. B. Sichelzellkrise, hervorrufen oder eine schwere Parasitämie, z. B. schwere Malaria. Die erkrankten Patientenerythrozyten werden bei der apheretischen Abtrennung verworfen und balanciert durch Erythrozyten von Spendern ersetzt (**Abbildung 3**). In der Regel wird hierzu das 1,5–2-fache Erythrozytenvolumen des Patienten ausgetauscht. Vor Beginn der therapeutischen Erythrozytapherese ist der Anteil von Patientenerythrozyten, der in der Zirkulation verbleiben soll, sowie der gewünschte Patientenhämatokrit am Ende des Verfahrens festzulegen. Ein in der Zirkulation verbleibender Anteil an Sichelzellhämoglobin lässt sich wie folgt kalkulieren:

$$\frac{\text{Gewünschte End-HbS-Konzentration}}{\text{HbS-Konzentration zu Apheresebeginn}} \times 100$$

Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung wird die therapeutische Erythrozytapherese zur Behandlung von ZNS-Infarkten, des schweren akuten Thoraxsyndroms, des Priapismus und des Multiorganversagens angewendet (**Tabelle 2**). Ziel der therapeutischen Erythrozytapherese ist ein verbleibender Anteil von Patientenerythrozyten von weniger als 30 %. Die therapeutische Erythrozytapherese bietet gegenüber dem manuellen Erythro-

zytenaustausch den Vorteil, dass sie die schnellste und effektivste Art darstellt, den HbS-Anteil im zirkulierenden Patientenblut zu senken. Die hierzu eingesetzten Blutzellseparatoren erlauben die Durchführung eines isovolämischen Blutaustauschs. Dieser hat, im Zusammenspiel mit der Verminderung des HbS-Anteils und der Möglichkeit, den anvisierten Patientenzielhämatokrit nach Erythrozytapherese apparativ einzustellen, positive Effekte auf die Rheologie des Blutes und vermindert die Blutviskosität. So führt die therapeutische Erythrozytapherese innerhalb von wenigen Stunden zu klinisch deutlichen Besserungen. Die Erythrozytapherese wird auch vor Operationen zur „Optimierung der Erythrozytenpopulation" und zur Prävention der vasookklusiven Schmerzkrise, die häufig eine Hospitalisierung bedingt, eingesetzt.

Eine weitere wichtige Indikation ist das Langzeitmanagement von Hämoglobin S-Spiegeln zur Prophylaxe von ZNS-Infarkten, insbesondere bei Patienten mit Eisenüberladung durch Standard-Transfusionstherapie. Patienten mit einem hohen ZNS-Infarktrisiko sollten in regelmäßigen Abständen apherisiert werden, üblicherweise alle 4–6 Wochen. Therapieziel ist, den Hämoglobin S-Spiegel niedriger als 30 % zu halten, wodurch das ZNS-Infarktrisiko deutlich reduziert wird. Vorteile der Erythrozytapherese gegenüber einfacher Transfusionstherapie sind die geringere Eisenbelastung des Patienten und das niedrigere Risiko der zirkulatorischen Volumenüberladung. Bei Langzeit-Transfusionsbehandlung ist das Immunisierungsrisiko zu beachten und neben Rhesus- und Kell-Kompatibilität sollten möglichst weitere Antigene wie Jk(a), Jk(b), S, s, Fy(a) und Fy(b) berücksichtigt werden. Kann keine vollständige Kompatibilität erreicht werden, sollten die Blutgruppenmerkmale mit der stärksten Immunisierungsrate (Rhesus > Kell > Duffy > Kidd > MNS) berücksichtigt werden. Ursache für eine erhöhte Immunisierungsrate ist die fehlende ethnische Homologie zwischen der Patienten- und Spenderpopulation. Den Patienten – die meist nicht kaukasischer Abstammung sind – stehen bei Behandlung in westlichen Ländern Spender mit einem differenten Antigenmuster gegenüber. In Gegenden, in denen Patienten und Blutspender eine ähnliche Antigenmerkmalsverteilung haben, liegt auch eine geringere Immunisierungsrate vor.

Die Sichelzellerkrankung galt lange Zeit als eine Erkrankung des Kindes- und Adoleszenzalters. Aufgrund von Therapieoptimierungen ist die Lebenserwartung von Sichelzellpatienten in den letzten Jahrzehnten erheblich gestiegen, so dass der reibungslose Übergang von der Betreuung von Sichelzellpatienten in der Kinder- und Jugendmedizin zur Erwachsenmedizin eine künftige Herausforderung sein wird. Schwangere Sichelzellpatientinnen scheinen von einer therapeutischen Erythrozytapherese zu profitieren. Schwangere, die im 3. Trimenon mittels therapeutischer Erythrozytapherese behandelt wurden, hatten ein geringeres Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung und ein Oligohydramnion im Vergleich zu Schwangeren mit klassischer Transfusionstherapie.

In Analogie kommt die therapeutische Erythrozytapherese auch bei Patienten mit chronischen transfusionspflichtigen Thalasämien zum Einsatz.

Bei Patienten mit schwerer Parasitämie reduziert die therapeutische Erythrozytapherese rasch die infizierten Erythrozyten[7,8]. Ziel ist es, durch Kombination der Erythrozytapherese mit Antiparasitika den Parasitenanteil bei Malaria unter 1 % und bei Babesiose unter 5 % zu senken. Da Babesien intra-erythrozytär vorliegen, ist die Effektivität der therapeutischen Erythrozytapherese sehr hoch.

Weitere Einsatzmöglichkeiten für einen therapeutischen Erythrozytenaustausch sind die AB0-inkompatible Stammzelltransplantation, und die hereditäre Hämochromatose. Bei letzterer können bei der therapeutischen Erythrozytapherese bis zur 1 000 ml Erythrozyten entfernt werden, wohingegen mit einem klassischen Aderlass nur ca. 250 ml Erythrozytenkonzentrat entfernt werden können. Es gibt Hinweise, dass durch die therapeutische Erythrozytapherese die Behandlungstage und die Gesamtdauer der Therapie um 70 % reduziert werden können.

THERAPEUTISCHE THROMBOZYTAPHERESE

Die therapeutische Thrombozytapherese kommt bei Patienten mit symptomatischer Thrombozytose zur Anwendung. Bei Thrombozytosen beim myeloproliferativen Syndrom (z. B. essentielle Thrombozytämie, Polyzythämia vera) können arterielle und venöse Thromboembolien und/oder eine Blutungsneigung auftreten[9]. Thromboembolien werden bei einer essentiellen Thrombozytämie in 11–25 % der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose und bei 11–27 % der Patienten im weiteren Verlauf festgestellt. Bei der Polyzythämia vera liegen die entsprechenden Häufigkeiten bei 12–39 % und 10–25 %. Thromboembolien können spontan vorkommen oder sie treten bei Zuständen mit Hyperkoagulabilität (Gravidität, Immobilität) oder bei Vorliegen von Risikofaktoren (thrombophile Faktoren, höheres Alter, kardiovaskuläre Komorbiditäten) auf.

Die therapeutische Thrombozytapherese ist bei Patien-

ten mit myeloproliferativem Syndrom eine Therapieoption zur Verhinderung von Thromboembolien und Blutungskomplikationen. Es sollte das 1,5–2-fache Patientenblutvolumen prozessiert werden, wodurch eine Thrombozytenreduktion von 30–60 % erzielt werden kann. Hierdurch kommt es meist zu einer raschen Besserung der Symptomatik. Erstrebenswert ist eine Abreicherung auf Thromboyztenwerte < 600000/µl. Ohne additive zytostatische Therapie kommt es in der Regel zu einem Wiederanstieg der Thrombozytenzahl mit der entsprechenden Symptomatik. Bis zum Wirkungsbeginn der Zytostatika sind deshalb meist wiederholte Thromboyzatapheresen notwendig. Die Behandlungsfrequenz orientiert sich an der Klinik und der Thrombozytenzahl. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine zytostatische Therapie und bei Schwangeren kommt eine längerfristige Anwendung der Thrombozytapherese in Betracht.

THERAPEUTISCHE PLASMAPHERESE

Bei der therapeutischen Plasmapherese, auch Plasmaaustausch genannt, wird pathologisch verändertes Patientenplasma entfernt und durch Kolloide (Albumin oder Spenderplasma) oder Kristalloide ersetzt. Therapieziel der therapeutischen Plasmapherese ist die Entfernung von krankheitsbedingenden Plasmabestandteilen wie (Auto)antikörper, Immunkomplexe, Kryoglobuline, Toxine oder Lipide. Durch die physische Entfernung dieser Plasmabestandteile soll der krankheitsverursachende Prozess unterbrochen werden und eine Remission erzielt werden. Hierzu wird häufig eine Kombination aus Plasmaaustausch und medikamentöser Immunsuppression angewendet.

Die Entfernung eines Plasmabestandteils während der therapeutischen Plasmapherese hängt von der Verteilung der pathologischen Substanz im Intravasalraum ab. Falls der pathologische Plasmabestandteil ausschließlich im Intravasalraum vorhanden ist, kann beim Plasmaaustausch ein signifikanter Anteil der Substanz aus der Zirkulation entfernt werden. Mit Hilfe eines mathematischen Models kann berechnet werden, welches Plasmavolumen ausgetauscht werden muss, um einen bestimmten Eliminationsanteil einer pathologischen Substanz zu erzielen. Folgende Gleichung beschreibt die Elimination einer pathologischen Substanz bei der therapeutischen Hämapherese:

$$Y = Y^0 e^{-x}$$

Wobei Y = Endkonzentration, Y^0 = Eingangskonzentration, e = Basis des natürlichen Logarithmus (2,728), x = Anzahl der ausgetauschten Plasmavolumina.

Dieses Ein-Kompartiment-Model funktioniert gut für die Abschätzung der Elimination bei einer einzigen therapeutischen Plasmapherese. Ist die pathologische Substanz jedoch auch extravasal vorhanden, ist die Entfernung durch die therapeutische Plasmapherese weniger

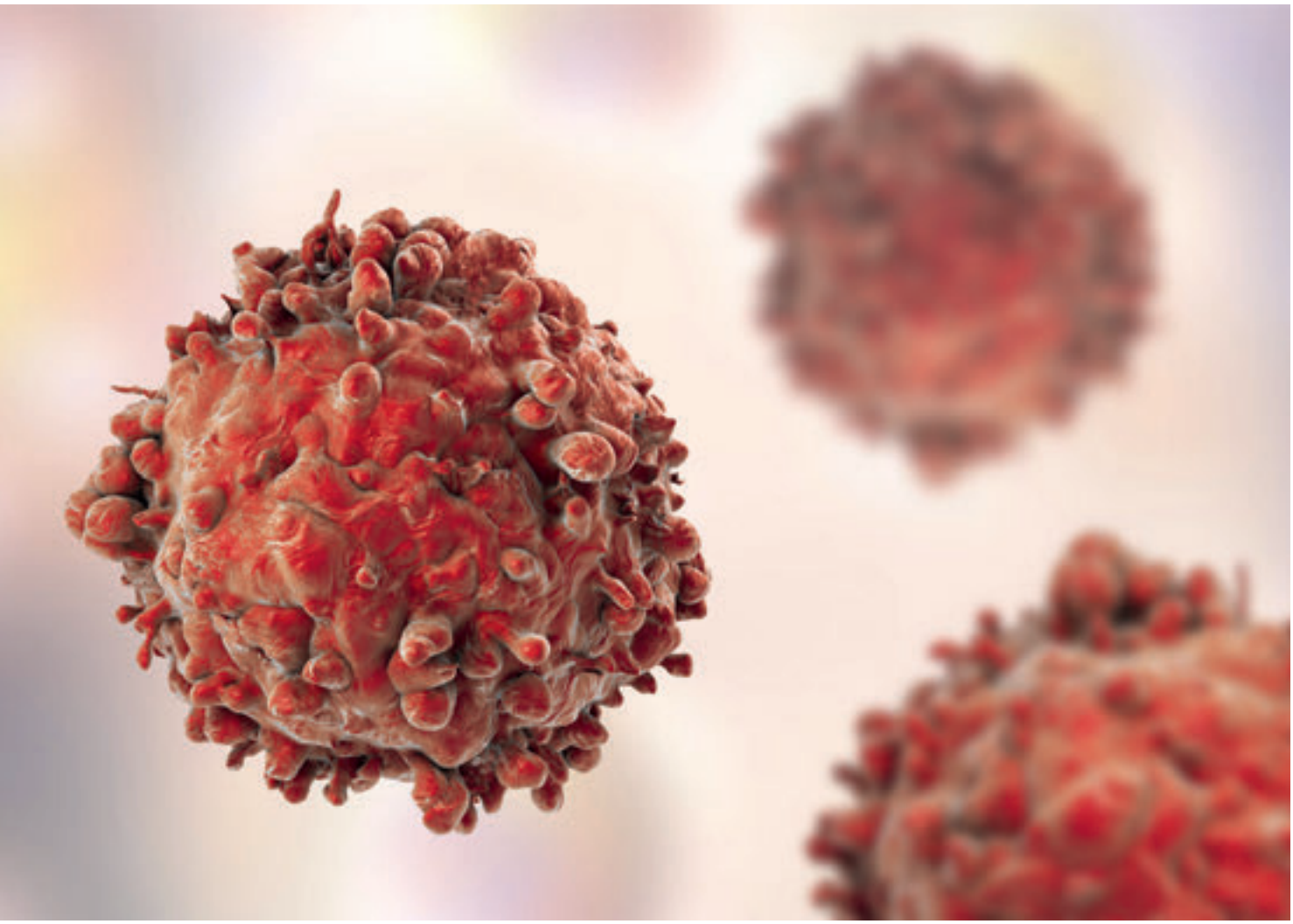
Protein	Konzentration im Plasma (mg/mL)	% intravaskulär	Veränderung des Katabolismus bei Konzentrationsabfall	Molekulargewicht (kDa)
IgG	12,1	45	Abfall	150
IgA	2,6	42	Konstant	160
IgM	0,9	76	Konstant	950
IgD	0,2	75	Anstieg	175
IgE	0,0001	41	Anstieg	190
Albumin	42	40	Abfall	66
Fibrinogen	2–4	80	Konstant	340

Tabelle 3: Metabolische Eigenschaften von Plasmaproteinen

effektiv, da die pathologische Substanz aus dem Extra- in den Intravasalraum nachströmt (**Tabelle 3**). Daher sind bei kombinierter extra- und intravasaler Verteilung mehrfache therapeutische Plasmapheresen notwendig, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Typische Beispiele hierfür sind Erkrankungen, bei denen IgG-Antikörper die Ursache sind, beispielsweise die Myastenia gravis oder die akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie. Die Verteilung zwischen den Kompartimenten findet hierbei über mehrere Tage statt, so dass jeder nachfolgender Plasmaaustausch zu einem Abfall der Gesamtkonzentration der pathologischen Substanz durch Entfernung von IgG aus dem Intravasalraum führt. Bei dieser Verteilungskinetik haben sich Plasmapheresen in zweitägigen Abständen bewährt, um die Gesamtkonzentration der pathologischen Substanz effizient zu reduzieren und das Krankheitsbild zu lindern.

Bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura werden durch Plasmaaustausch die Antikörper gegen ADAMTS13 dem Patientenblut entzogen und die aktive Protease mit dem Spenderplasma zugeführt[10,11]. Die Effektivität dieser Methode ist in einer randomisierten klinischen Studie nachgewiesen. Diese Behandlung führt bei 70–90 % der Patienten zum Ausklingen des akuten Schubes.

Albumin und Plasma sind die gebräuchlichsten Substitutionslöungen beim Plasmaaustausch. Albumin kommt als 4- und 5 %ige Lösung zum Einsatz und als Plasma wird tiefgefrorenes Quarantäne-Frischplasma und virusinaktiviertes Plasma verwendet. Als Nebenwirkungen tritt bei der Verwendung von Plasma häufig eine allergische Reaktion auf. Die klinische Symptomatik reicht vom Erythem oder Urtikaria bis hin zum allergischen Schock mit Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotonie. Ggf. muss die Plasmapherese unter- oder gar abgebrochen werden und der Patient muss gemäß Notfallleitlinie mit Antihistaminika, Steroiden und Katecholaminen behandelt werden. Falls kein Plasma substituiert wird, kommt es zu einem Abfall von Gerinnungsfaktoren mit einer Blutungsneigung. Bei täglichen Plasmapheresen kommt es zu einem signifikan-



ten Abfall des Fibrinogens, das daher während oder nach der Apherese substituiert werden sollte. Eine Normalisierung des Fibrinogens stellt sich in der Regel 2–3 Tage nach Beendigung der Plasmapherese ein. Ein partieller Plasmaersatz während der therapeutischen Plasmapherese ist bei Patienten mit bekanntem oder zu erwartendem Blutverlust angezeigt, da eine Koagulopathie mit einem hohen Blutungsrisiko verknüpft ist. Eine gezielte Medikamentenanamnese ist durchzuführen, um bei Patienten mit Thrombozyten-inhibierenden Substanzen und/oder Antikoagulantieneinnahme Blutungsrisiken zu erkennen.

THERAPEUTISCHE LIPIDAPHERESE

Indikation für die therapeutische Lipoproteinapherese – auch LDL-Apherese genannt – ist die schwere, medikamentös nicht ausreichend therapierbare Hypercholesterinämie[12]. Gemäß Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist die LDL-Apherese nur bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei heterozygoten Fällen, bei denen durch maximal tolerable medikamentöse Therapie über mindestens ein Jahr plus diätetische Maßnahmen keine ausreichende Reduktion des LDL-Cholesterin erzielt werden konnte, indiziert. Die LDL-Apherese verfolgt das Ziel, eine sich bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie frühzeitig entwickelnde Arteriosklerose mit ihren Komplikationen zu verhindern. Qualitätsanforderung bei der LDL-Apherese ist, den LDL-Vorwert um mindestens 60 % durch die LDL-Apherese mit einer Behandlungsdauer von maximal sechs Stunden zu senken. Der Ziel-LDL-Mittelwert bestimmt die Häufigkeit und Intensität der LDL-Apheresen unter Berücksichtigung des individuellen Arterioskleroserisikoprofils.

Es stehen verschiedene LDL-Aphereseverfahren zur Verfügung, die das LDL-Cholesterin nach vorheriger Plasmaseparation oder direkt aus dem Vollblut entfernen. Vollblutverfahren sind die direkte Absorption von Lipoproteinen (DALI®-System) durch adsorbierendes Granulat und das Liposorber D®-System mit Absorption von positiv geladenen LDL, VDLD und Lipoprotein (a) durch negativ geladene Polyanionen. Einer primären Plasmaseparation bedürfen die Immunadsorptionstechnologie mit Adsorbern, das Präzipitationsverfahren (Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) und die semiselektive Membrandifferenzialfiltration.

Bei der Einnahme von ACE-Hemmern ist zu beachten, dass ein erhöhtes Risiko einer allergischen/anaphylaktischen Reaktion besteht, wenn die verwendeten Aphereseysteme über eine negative Oberflächenladung verfügen, was zu einer Kontaktaktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems führen kann. Der Grund dafür ist, dass ACE-Hemmer den Bradykininabbau und die Neubildung von Angiotensin II, einem Vasokonstriktor und Antagonisten der systemischen Bradykininwirkung, hemmen.

Eine aufkommende Alternative zur LDL-Apherese scheint die neue Medikamentengeneration der PCSK9-Hemmer zu sein, die an zirkulierende Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) binden und deren Bindung an LDL-Rezeptoren verhindern, wodurch in der Leber der Abbau von LDL-Cholesterin über die LDL-Rezeptoren gesteigert wird. Nachteile der neuen Medikamente sind der subkutane Applikationsweg und der hohe Preis, so dass der künftige Stellenwert der LDL-Apherese bei der schweren Hypercholesterinämie abgewartet werden muss.

Der Autor

Prof. Dr. med. Rainer Moog
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH, Institut Cottbus
r.moog@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Axel Runge

Selbstinspektionen in der Hämotherapie

Zusammenfassung:
Die Hämotherapie Richtlinien fordern die Funktionsfähigkeit des Qualitätssicherungssystems in der Hämotherapie durch regelmäßige Selbstinspektionen zu überprüfen. Dieser Soll-/Ist-Abgleich erfolgt jenseits der externen Begehungen und Audits durch den Qualitätsbeauftragten für die Hämotherapie. Wir stellen hier ein einfaches und in der Praxis erprobtes System vor, das es ermöglicht mit überschaubarem Aufwand wirkungsvolle nachhaltbare Selbstinspektionen durchzuführen.

Summary:
Regularly performed self-inspections are an essential component within the quality management system in clinical hemotherapy beyond external audits. Here we describe a simple, effective and pragmatic approach for systematic and sustainable self-inspections in a clinical setting.

EINLEITUNG

In den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) wird unter Punkt 1.4.4 gefordert, die Funktionsfähigkeit des Qualitätssicherungssystems in der Hämotherapie durch einen regelmäßigen Soll-/Ist-Abgleich im Rahmen von Selbstinspektionen sicherzustellen und hierzu ein Selbstinspektionsprogramm schriftlich festzulegen.

In zwei vorausgehenden Ausgaben der hämotherapie (Heft 23 und Heft 24) wurde die Frage der Selbstinspektionen diskutiert. Es ging dabei darum, ob die Selbstinspektion durch das jährliche Audit durch den Qualitätsbeauftragten Hämotherapie bereits „abgegolten“ sei. Dr. Deitenbeck hat hierzu auf die in den Kammerbereichen Nordrhein und Westfalen-Lippe bewährte Trennung der Selbstinspektion (durch die/den Transfusionsbeauftragte/n einerseits und das gemeinsame Audit (durch die/den Transfusionsverantwortliche/n (TV) und die/den Qualitätsbeauftragte/n (QB)) andererseits, hingewiesen. Wir möchten ergänzend dazu beispielhaft ein einfach zu etablierendes und gleichzeitig wirkungsvolles Procedere vorstellen. Wir tun dies anhand unserer persönlichen Erfahrungen als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie (TZ), der mehrere unterschiedliche Häuser in dieser Funktion betreut und als Transfusionsverantwortlicher (AR), der mit dem Bethesda Krankenhaus in Duisburg für ein Haus mittlerer Größenordnung zuständig ist.

QUALITÄTSHANDBUCH

Mittlerweile existiert in fast allen Häusern ein gut ausgearbeitetes Qualitätssicherungshandbuch, das alle relevanten Prozesse der Hämotherapie beschreibt und regelt. Die kritische Frage ist jedoch immer, ob diese Prozesse auch im Haus flächendeckend bekannt sind und gelebt werden. In dem meist nur einmal jährlich stattfindenden gemeinsamen Audit durch den QB und den TV kann dies nicht hinreichend überprüft werden. Dazu findet dieses Audit zu selten statt. Es kann auch nicht alle Abteilungen erfassen und liefert damit nur eine sehr rudimentäre Überprüfung der tatsächlichen Umsetzung der Regelungen des Qualitätssicherungshandbuches. Ob das Qualitätssicherungssystem flächendeckend im Haus umgesetzt und gelebt wird, ist so nicht zu erkennen.

DIE SELBSTINSPEKTION

Diese Lücke wird durch die Selbstinspektion geschlossen. Diese wiederum muss mit vertretbarem (geringen) Aufwand für alle Beteiligten durchführbar sein, da sie ansonsten nicht gemacht oder nicht akzeptiert wird, was letztendlich auch nicht zum Erfolg führt. Das hier vorgestellte und erprobte System kann aus unserer Sicht die verschiedenen Ansprüche, die an eine Selbstinspektion zu stellen sind, erfüllen.

- Sie soll unaufwändig durchzuführen sein.
- Sie soll die wichtigsten Aspekte abfragen und überprüfen und kann diese dabei auch – ganz nebenbei – in Erinnerung rufen und schulen.

- Sie soll überprüfbar sein.
- Sie soll durchgeführt werden.
- Sie soll nachgehalten werden.

Das erste Element ist ein einfacher Fragebogen, der maximal eine Seite umfassen darf und im Wesentlichen die Punkte Schulung, Transport und Lagerung sowie Vorbereitung, Durchführung und Dokumentation der Transfusion enthält. Anhand dieses Fragebogens führt der Transfusionsbeauftragte auf den Stationen in seinem Zuständigkeitsbereich in festgelegten Abständen (meist einmal jährlich) die Überprüfung durch. Dieser Fragebogen steht Ihnen im Downloadbereich der hämotherapie in einer bearbeitbaren Form zur Verfügung und kann an die Verhältnisse im jeweiligen Haus angepasst werden.

In der praktischen Anwendung im Bethesda Krankenhaus Duisburg wurde der Fragebogen in mehreren Überarbeitungsschritten an die Verhältnisse des Hauses (430 Betten, 12 Fachabteilungen; Labor und Apotheke sind outsourced) angepasst. Die ersten (Test-)Inspektionen mit dem neuen Bogen wurden noch durch den Transfusionsverantwortlichen persönlich durchgeführt, um Probleme bei der Durchführung schnell zu erkennen und sie in folgende Überarbeitungen einfließen zu lassen. Die ersten Inspektionen durch die Transfusionsbeauftragten hat der Transfusionsverantwortliche dann noch begleitet. Über die geplanten Inspektionen, insbesondere deren Umfang und Inhalt, wurden die Pflegedienstleitung und die Mitarbeitervertretung des Hauses informiert. Auch den befragten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern wurde jederzeit klar gemacht, dass nicht sie persönlich, sondern das Verfahren als Ganzes geprüft wurde, um Ängste und Sorgen zu vermeiden.

Ab der nächsten Runde der Selbstinspektionen übernahmen dann die Transfusionsbeauftragen der Abteilungen die Durchführung, zuerst meist noch zusammen mit dem Transfusionsverantwortlichen, später dann alleine. Ein zusätzliches Erläuterungsblatt zum Selbstinspektionsbogen wurde nur bei den ersten Durchläufen benötigt.

Das zweite wesentliche Element ist ein einfaches Dokument, mit dessen Hilfe der Transfusionsverantwortliche sämtliche zu überprüfende Stationen und den Zeitraum bis wann das zu geschehen hat, auflistet und den Rücklauf der ausgefüllten Selbstinspektionsbögen nachhält. Dies kann eine Excel-Tabelle, aber auch ein einfaches, kariertes Blatt sein. Damit ist einfach zu überprüfen, ob die Selbstinspektionen im vorgegebenen Zeitraum durchgeführt wurden.

Im Bethesda Krankenhaus wurden in einer Excel-Tabelle die jeweilige Zuteilung der zu inspizierenden Stationen und die Fristen dafür dokumentiert. Stationen und Funktionsbereiche mit hohem Transfusionsaufkommen und/oder mit einem Depot für ein chargendokumentationspflichtiges Medikament nach dem Transfusionsgesetz (Apotheke ist outsourced) wurden zunächst jährlich, Stationen mit geringen Aufkommen nur alle zwei Jahre, inspiziert. Mittlerweile werden alle Stationen jährlich besucht.

Das dritte wesentliche Element ist die regelmäßige Besprechung der Rückläufer und Ergebnisse im Rahmen der Transfusionskonferenz. Die Selbstinspektion bildet hier einen festen Tagesordnungspunkt der Transfusionskonferenz. Im Protokoll werden sowohl die Ergebnisse der Selbstinspektionen als auch die Vollständigkeit der Durchführung dokumentiert. Wer also nicht „geliefert“ hat, steht im Protokoll. Das diszipliniert.

Im Bethesda Krankenhaus werden die Transfusionsbeauftragten schriftlich mit einer Frist von 4–6 Wochen auf eine ausstehende Inspektion hingewiesen. Wenige Tage vor der Inspektion können sie sich vom Blutdepotleiter die Daten einer aktuellen Transfusion geben lassen, um diese während der Inspektion nachzuvollziehen. Ebenso wird auf den Stationen mit nach TFG dokumentationspflichtigem Medikamentendepot eine aktuelle Medikamenten-Ausgabe auf die korrekte Dokumentation von Durchführung und Kontrolle der Wirksamkeit geprüft.

Die ausgefüllten Bögen werden an den Transfusionsverantwortlichen zurückgegeben, der die Durchführung dann dokumentiert und die Bögen auswertet. Die Auswertung der Inspektionen ist fester Tagesordnungspunkt jeder Transfusionskommissionssitzung, um dort die aufgefallenen Probleme zu besprechen.

Bei der Durchführung der Selbstinspektion hat es sich bewährt, die Durchgängigkeit der Umsetzung des QM-Systems am Beispiel einer Konserve komplett zu prüfen. Damit kann der gesamte Prozess der Hämotherapie abgebildet werden. Hierzu lässt sich der Transfusionsbeauftragte von der Leiterin/dem Leiter des Labors/Blutdepots eine Konserve benennen, die ein oder zwei Tage vorher an die zu inspizierende Station ausgegeben wurde. Anhand der Patientenakte können dann die Aspekte: „Vorbereitung/Durchführung und Dokumentation der Transfusion“ rasch überprüft werden. Es empfiehlt sich tatsächlich eine Konserve zu überprüfen, die idealerweise vor ein bis maximal zwei Tagen ausgegeben wurde. Damit ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass alle Unterlagen noch auf Station erreichbar vorliegen und

noch nicht im Schreibbüro sind. Andererseits muss dann auch die Erfolgskontrolle schon erfolgt sein. Gleichzeitig haben Sie auch die Möglichkeit die am Prozess beteiligten Mitarbeiter zu erreichen und bei Mängeln gleich anzusprechen (Schulungseffekt).

Falls aktuell keine Transfusion durchgeführt wurde und überprüft werden kann, sollte ggf. der Termin der Inspektion verschoben werden.

Zu den Punkten Schulung sowie Transport und Lagerung hat es sich bewährt, direkt eine Mitarbeiterin oder einen Mitarbeiter anzusprechen und zu befragen. Dabei nicht immer die Stationsleitung oder den Stationsarzt befragen. Viel mehr erfahren Sie, wenn Sie eine/n beliebige/n Mitarbeiter/in der Station befragen. Und nicht immer denselben oder dieselbe! Die Fragen müssen einfach und konkret sein.

- Wann wurden Sie geschult und eingewiesen?
- Wer holt oder bringt die Blutkonserven?
- Wo werden die Blutkonserven auf Station gelagert? (Das sollte eigentlich nicht sein!)
- Wo kommen die leeren Blutbeutel nach der Transfusion hin? (Lassen Sie sich den Ort zeigen.)
- Zeigen Sie mir bitte einmal die Arbeitsanleitung für die Vorbereitung und Durchführung einer Bluttransfusion. (Lassen Sie sich den Ordner zeigen oder im Intranet die Seite aufrufen.)
- Was tun Sie bei einem Transfusionszwischenfall?

Das sind nur einige Beispiele wie man sich als Transfusionsbeauftragter ganz rasch einen Überblick verschaffen kann. Sie werden sehen, dass Sie damit nicht nur eine Selbstinspektion durchführen, sondern auch eine Schulung.

Vergessen Sie nicht, wie oben schon erwähnt, zumindest bei der Einführung, die Pflegedienstleitung und die Mitarbeitervertretung des Hauses über die geplanten Inspektionen, insbesondere deren Umfang und Inhalt, zu informieren. Auch den befragten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern muss jederzeit klar gemacht werden, dass sie nicht persönlich, sondern das Verfahren als Ganzes geprüft wird, um unnötige und den Ablauf der Inspektion eher störende Ängste zu vermeiden.

Als Transfusionsverantwortlicher müssen Sie natürlich nachhalten, dass die Selbstinspektionen auch durchgeführt wurden. Das machen Sie zur Not mit Ihrem karierten Blatt. Es geht natürlich auch schöner, aber hier zählt die „B-Note“ weniger als die Tatsache, dass die Selbstinspektion durchgeführt wird. Wichtig ist, zu Beginn einer Periode festzulegen, welche Station zu inspizieren ist und wer das tun muss und bis wann Sie die Rückmeldung und den ausgefüllten Bogen haben müssen. Sie müssen das nachhalten und spätestens bei der Einladung zur Transfusionskommissionssitzung weisen Sie darauf hin, falls noch einige Selbstinspektionsbögen fehlen.

Auf der Transfusionskommissionssitzung bildet die Besprechung der Selbstinspektionsbögen einen festen Tagesordnungspunkt. Fehler und Probleme werden besprochen und die Vorschläge, wie Dinge besser zu gestalten sind, werden sich in der Diskussion von selbst ergeben.

Im Bethesda Krankenhaus hat sich bereits nach zwei Durchläufen unser System im Haus gut etabliert und die Rückläuferquote der Inspektionsbögen ist nahezu 100 %.

Wir hoffen, Sie mit unseren Erfahrungen bei Ihrer täglichen Arbeit unterstützt zu haben. Den Selbstinspektionsbogen können Sie gerne verwenden, anpassen, weitergeben etc. Sie finden diesen unter www.drk-haemotherapie.de (Ausgabe 28).

Viel Erfolg!

Die Autoren

PD Dr. med. Thomas Zeiler
Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid
t.zeiler@bsdwest.de

Dr. med. Axel Runge
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Ev. Krankenhaus BETHESDA, Duisburg
a.runge@bethesda.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach, Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

Periinterventionelles Management direkter oraler Antikoagulanzien (DOAKs)

Zusammenfassung

Das periinterventionelle Management von Patienten mit oraler Antikoagulation bedarf einer umfassenden Abwägung potentieller Blutungs- und Thromboembolierisiken. Daran angelegt erfolgen Entscheidungen, ob und mit welchem zeitlichen Abstand zur Operation die Medikation abgesetzt oder mittels nicht-oraler Antikoagulanzien überbrückt werden muss. Im Vergleich zu klassischen Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten) erweisen sich direkte orale Antikoagulanzien (= DOAKs) aufgrund ihrer direkten, faktorbezogenen (IIa, Xa) Wirkung und ihrer kurzen Halbwertszeiten in der Regel als besser steuerbar. In Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten kann eine DOAK-basierte Antikoagulation häufig bis kurz vor den Eingriff (circa 1–3 Tage) fortgeführt werden. Eine Umstellung auf niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin ist meist nur bei hohem Thromboembolierisiko oder maximalem Blutungsrisiko erforderlich. Neben einer umfassenden Anamnese tragen spezielle Laborverfahren (z. B. Anti-Xa-Aktivität, verdünnte Thrombinzeit) zur Abschätzung des aktuellen Wirkspiegels bei und unterstützen die Entscheidungsfindung. Dabei muss die Nierenfunktion besondere Beachtung finden, da eine mögliche Insuffizienz die Clearance-Rate der DOAKs herabsetzt und ihre Wirkzeit so deutlich verlängern kann. In Notfallsituationen muss beachtet werden, dass aktuell in der klinischen Routine nur für Dabigatran (Faktor IIa-Inhibitor) ein spezifisches Antidot zur Verfügung steht, während eine Reversierung der Faktor Xa-Inhibitoren nur mit nicht-spezifischen Maßnahmen (z. B. PPSB, aPPSB) und damit weniger gezielt erfolgen kann.

Summary

Perioperative management of patients treated with oral anticoagulants requests balancing the risks of bleeding versus thromboembolism. Any decision on stopping anticoagulation preoperatively or bridging/ switching to a different type of anticoagulant (e.g. heparin) is based on the individual risk profile. As direct oral anticoagulants (= DOACs) directly inhibit the function of clotting factors (IIa, Xa) and exhibit a much shorter half-life, monitoring is easier compared to classical anticoagulants, such as vitamin-K-antagonists. Depending on the individual risk profile, it is possible and medically adequate to continue the DOAC-based anticoagulation until shortly before surgery (approx. 1–3 days). Switching/ bridging is only indicated in special circumstances, e.g. high risk of thromboembolisms or maximal risk of bleeding. Beside a comprehensive medical history, various coagulation tests such as anti-Xa-activity or diluted thrombin time can inform clinicians about the therapeutic drug effects. As renal insufficiency reduces the clearance rate of DOACs and thereby prolongs the anticoagulation effect, special attention needs to be directed to the renal function of the individual patient. In case of acute bleeding, an antidote to quickly reverse the anticoagulant activity is only available for dabigatran (factor IIa-inhibitor) .

EINLEITUNG

Zur Verhinderung arterieller und venöser Thromboembolien werden deutschlandweit mehr als eine Million Patienten dauerhaft mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt[1]. Eine orale Antikoagulation ist v. a. bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, mechanischem Herzklappenersatz, Z. n. Schlaganfall, Z. n. Myokardinfarkt, peripher arterieller thromboembolischer Erkrankung, Stent-Implantation- sowie zur Behandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien indiziert. Für eine medikamentöse Therapie stehen unter anderem klassische orale Antikoagulanzien wie indirekt wirkende Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon) oder Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel) zur Verfügung. Jährlich müssen sich etwa 10 % der dauerhaft antikoagulierten Patienten einem chirurgischen Eingriff unterziehen[2]. Dies stellt insofern eine Herausforderung dar, als dass dann die perioperativen Thromboembolie- und Blutungsrisiken gegeneinander abgewogen und eine individuelle Entscheidung getroffen werden muss, inwiefern die orale Antikoagulation bis zur Operation unverändert fortgeführt, mit welchem Zeitabstand vorzeitig abgesetzt oder mit kurzwirksamen nicht-oralen Antikoagulanzien (z. B. Heparin) überbrückt werden muss. Die typischerweise langen Halbwertszeiten (= HWZ; bis zu mehreren Tagen) der klassischen Antikoagulanzien erfordern dabei häufig ein besonders zeitiges Absetzen der Medikation, was die Risiken des Patienten im perioperativen Setting erhöhen kann. Zusätzlich beschränken lange HWZs die Möglichkeiten, rasch und dynamisch auf sich ändernde Thromboembolie- und Blutungsrisiken, etwa während einer Notfallsituation, zu reagieren[3].

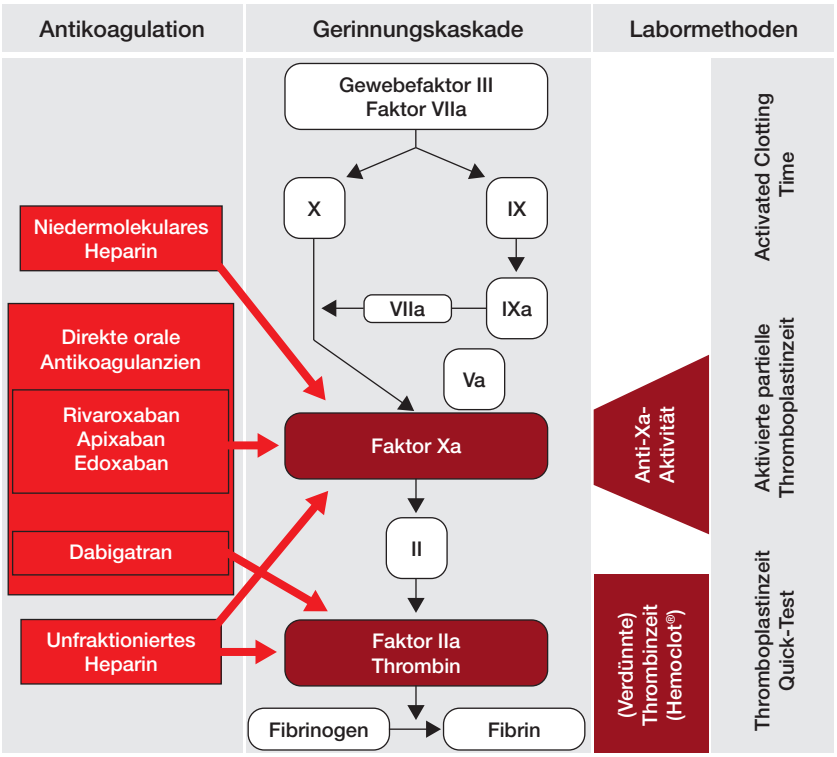


Abbildung 1: Vereinfachte Übersicht

Zur intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade (Mitte), therapeutischen Antikoagulanzien (links) und Laborverfahren, zur Erfassung der aktuellen Wirkung der Antikoagulanzien (rechts).

DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

Um den o. g. Herausforderungen zu begegnen, ist über die vergangenen Jahre ein nahezu exponentieller Anstieg der Forschungsarbeit zu neuen oralen Antikoagulanzien zu beobachten. Die Wirkung dieser direkten oralen Antikoagulanzien (= DOAKs) basiert auf einer Hemmung der aktivierten Zentren der Gerinnungsfaktoren **Xa** (Rivaro**xa**ban, Api**xa**ban, Edo**xa**ban) beziehungsweise **IIa** (Dabigatran) (**Abbildung 1**). Da sowohl Faktor-Xa- als auch Faktor-IIa-Inhibitoren direkt an die aktiven Zentren der Enzyme binden, ist deren Wirkung nahezu sofort nach Einnahme und Resorption vohanden (**Tabelle 1**). Das Wirkmaximum wird bereits 1–4 Stunden nach Applikation und somit nach nur einem Bruchteil der Zeit erreicht, die Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenaggregationshemmer zur Entfaltung ihrer vollen Wirkung benötigen. Auch die HWZ der DOAKs liegen mit 7–15 Stunden deutlich unter denen der klassischen Antikoagulanzien[4]. Daraus ergibt sich im periinterventionellen Setting die Möglichkeit, die Antikoagulation bis kurz vor die Operation fortzuführen, was ein Überbrücken (= bridging) der Therapie mit kurzwirksamen Antikoagulanzien erübrigt. Im ambulanten Bereich bedarf es bei stabilen Patienten mit einer DOAK-Therapie eines wenig intensiven Medikationsmonitorings sowie seltenen Dosisanpassungen[1]. Die Effektivität zur Prävention venöser Thrombosen/ischämischer Schlaganfälle ist mit der von Vitamin-K-Antagonisten vergleichbar, während das Risiko starker, fataler sowie interkranialer Blutungen bei einer DOAK-gestützten Antikoagulation sogar reduziert ist[5,6]. Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten wird die gerinnungshemmende Wirkung von DOAKs nur in geringem Maße durch Zuführung bestimmter Nahrungsmittel beeinflusst, sodass der Patient eine weniger strikte Diät einhalten muss. Als nachteilig gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten erweist sich die schleppend verlaufende Entwicklung spezieller Antidots zur gezielten Antagonisierung der DOAKs. Tatsächlich steht aktuell nur für Dabigatran ein spezifisches Antidot zur Verfügung, während sich potentielle Kandidaten für eine Reversierung von Xa-Inhibitoren noch in der präklinischen Evaluationsphase befinden[7]. Dies kann insbesondere in Notfallsituationen zu Herausforderungen bei der Korrektur der Koagulopathie und Blutungstherapie führen[8]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- beziehungsweise Leberfunktion muss die Einnahme von DOAKs unbedingt kritisch hinterfragt werden. Weitere Unsicherheiten bei der Anwendung von DOAKs bestehen bei älteren und stark über- beziehungsweise untergewichtigen Patienten sowie im Hinblick auf potentielle Medikamenteninteraktionen, insbesondere mit Thrombozytenaggregationshemmern und nicht-steriodalen Antirheumatika.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Inhibition von Faktor	IIa	Xa	Xa	Xa
Bioverfügbarkeit (%)	6–7	80–100	50	62
Max. Wirkspiegel nach ... h	1–2	2–4	3–4	1,5
Halbwertszeit (h)	12–15	7–12	8–14	10–14
Renale Elimination (%)	85	33	27	35–40
Eiweißbindung (%)	35	90	87	40–60

Tabelle 1: Pharmakologisches Kurzprofil von vier direkten oralen Antikoagulanzien (verändert nach[4])

Trotz der o. g. zunehmend in den Fokus rückenden Probleme hat sich der routinemäßige Einsatz von DOAKs bei folgenden Indikationen inzwischen etabliert:

1. Thromboseprophylaxe bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz,
2. Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose,
3. akutes Koronarsyndrom,
4. Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (mit Abstand größte Gruppe).

PERIINTERVENTIONELLES MANAGEMENT VON DOAKS

Einer optimalen periinterventionellen Versorgung von Patienten mit aktiver DOAK-Antikoagulation liegt eine umfassende Risikoabwägung von Thromboembolie und Blutung zugrunde. Ist der Eingriff elektiv, erfolgt im Vorfeld zunächst eine exakte Risikostratifizierung des Patienten unter Berücksichtigung verschiedenster Faktoren (**Tabelle 2**). Darauf aufbauend wird über adäquate und notwendige Maßnahmen zum perioperativen Management der Antikoagulation entschieden (**Abbildung 2**). Grundsätzlich können zwei alternative Maßnahmen unterschieden werden:

Einfache Therapiepause

Aufgrund der DOAK-typischen kurzen HWZ ist bei Eingriffen mit niedrigem Thromboembolierisiko (z. B. biologischer Klappenersatz > 3 Monate, CHAD2DS2-VASc-Score 0–2, venöse Thromboembolie > 12 Monate) keine Alternativtherapie mit Überbrückung der Antikoagulationstherapie notwendig. Je nach Blutungsrisiko wird ein Pausieren der gerinnungshemmenden DOAK-Therapie mit Abstand der 2-fachen (niedriges Risiko: z. B. dermatologischer Eingriff) beziehungsweise 5-fachen HWZ (hohes bis maximales Risiko: z. B. große Bauch- oder Gefäßoperationen, Eingriffe an „kritischen Organen“ bei denen bereits kleine Blutungen großen Schaden verursachen können) empfohlen.

Bei fehlender postoperativer Blutungsneigung kann die Antikoagulation postoperativ sobald wie möglich auf Basis von niedermolekularem Heparin, gegebenenfalls bereits durch DOAKs in niedrigen Dosen fortgeführt werden. Dabei sollte ein zeitlicher Abstand von 6–8 Stunden jedoch nicht unterschritten werden.

Switching zu (un)fraktioniertem Heparin

Besteht bei Patienten ein hohes Thromboembolierisiko (z. B. CHAD2DS2-VASc-Score > 5, venöse Thromboembolie < 3 Monate) und ein hohes Blutungsrisiko (z. B. große Bauch- oder Gefäßoperationen, große orthopädische Operation, große intrathorakale chirurgische Eingriffe, Punktion nichtkomprimierbarer Gefäße), sollte die Antikoagulation im periinterventionellen Verlauf auf niedermolekulares (= NMH) oder unfraktioniertes Heparin (= UFH) umgestellt werden („Switching“)[4]. Gleiches gilt bei Patienten mit einem maximalen Blutungsrisiko (z. B. intrakranieller Eingriff) unabhängig vom Thromboembolierisiko. Postoperativ kann circa 72 Stunden nach dem Eingriff wieder auf die eigentliche Antikoagulationstherapie mittels DOAKs umgestellt werden.

Besonderheiten bei geplanter Regionalanästhesie

Ist während der Operation eine Regionalanästhesie geplant, müssen Nutzen und Risiken unter Berücksichtigung des jeweiligen Risikoprofils sowie des Umfangs und

der Art des geplanten Eingriffs für jeden Patienten individuell abgewogen werden. In den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin wird bei rückenmarksnahen Verfahren die Länge der Therapiepause von der Dosis der DOAKs abhängig gemacht[9]. Dabei wird bei einer niedrigen Dosierung, etwa zur Prophylaxe nach Knie- und Hüft-TEP, ein Absetzen der Medikation mit zeitlichem Abstand der 2-fachen HWZ, sowie bei voller Dosierung zur therapeutischen Antikoagulation mit einem zeitlichen Abstand der 4–5-fachen HWZ, zur Operation empfohlen. Um im klinischen Alltag einen praktikablen Weg zu finden, wird an der Klinik der Autoren bei geplantem Regionalanästhesieverfahren eine Therapiepause der DOAKs von drei Tagen (5-fache HWZ) unabhängig von der Dosis empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von DOAK und Thrombozytenaggregationshemmern muss bei einer rückenmarksnahen Anästhesie aufgrund des höheren Blutungsrisikos eine individuelle Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen oder vorab ein Switching auf (un)fraktioniertes Heparin stattfinden. Kommen periphere Verfahren zum Einsatz, können die Zeitintervalle der Therapiepause in Abhängigkeit der Lokalisation kürzer sein.

LABORTESTS ZUR ERFASSUNG DER AKTUELLEN ANTIKOAGULATIONS-WIRKUNG VON DOAKS

Für ein evidenzbasiertes und adäquates periinterventionelles Management von DOAKs ist es von großer Bedeutung, deren akuten Effekt auf die Gerinnung möglichst genau zu erfassen. Dafür stehen neben einer ausführlichen Anamnese nachfolgende laborchemische Verfahren zur Verfügung (**Abbildung 1**). Letztere können die Entscheidungsfindung bei Notfällen mit hohem Handlungsbedarf und unzureichenden Patienteninformationen essentiell unterstützen.

Globalparameter

Anhand der **Thromboplastinzeit** (TPZ, Quick-Test) können die Faktoren II, V, VII, X sowie die gemeinsame Endstrecke erfasst werden. TPZ bzw. Quick-Test werden routinemäßig zur Therapieüberwachung von Vitamin-K-Antagonisten, etwa Markumar®, eingesetzt. Um den Quick-Test international vergleichbar zu machen, werden die Ergebnisse meist standardisiert als **International Normalized Ratio** (INR) angegeben. Der intrinsische Teil der Gerinnungskaskade, mit den Faktoren VIII, IX, XI, XII sowie der gemeinsamen Endstrecke, kann mittels **aktivierter partieller Thromboplastinzeit** (aPTT) erfasst werden. Etabliert hat sich diese Methode unter anderem für die Therapieüberwachung von UFH. Erfolgt die aPTT-Analyse an Vollblut, so wird dieses Testverfahren als **Activated Clotting Time** (ACT) bezeichnet. ACT hat sich insbesondere beim perioperativen Monitoring von hochdosierten Heparingaben (z. B. Gefäß- und Herzchirurgie) etabliert. Bei der Applikation von Rivaroxaban und Edoxaban weisen Quick-Test, aPTT sowie ACT dosisabhängige Variationen auf[10]. Quantitative Informationen zur akuten Medikamentenwirkung oder zum aktuellen Blutmedikamentenspiegel können daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Für Dabigatran zeigt ACT eine variable Sensitivität, während Quick-Test und aPTT wenig Beeinflussung zeigen. Für Apixaban sind selbst bei therapeutischen Konzentrationen häufig keine Effekte auf Quick-Test und aPTT zu erwarten.

Anti-Xa-Aktivität

Der **Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest** findet typischerweise Anwendung beim Monitoring verschiedener NMHs. Zusätzlich lassen sich jedoch auch quantitative Aussagen zum Medikamentenspiegel von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban treffen. Dafür wird Patientenplasma mit aktiviertem Faktor Xa inkubiert, sodass eine Gerinnungsaktivierung über ein Faktor X-spezifisches chromogenes Substrat photometrisch gemessen werden kann. Je nach Höhe des Antikoagulanzienspiegels kommt es zu einer unterschiedlichen Hemmung des Faktor Xa, was unterschiedliche Farbänderungen in der Probe hervorruft. Letztere stellen somit ein indirektes Maß für die Höhe des Spiegels von Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban dar, wobei für die unterschiedlichen Antikoagulanzien substanzspezifische Kalibratoren und Kontrollen verwendet werden müssen[10].

Spezifische Parameter

Die Messung der **Thrombinzeit** (TZ) erlaubt eine Aussage über die durch Faktor IIa (= Thrombin) angeregte Fibrinbildung und ist damit theoretisch zum Monitoring von Dabigatran geeignet. Dabei erweist sich die herkömmliche TZ jedoch als hypersensitiv, sodass sie bereits bei geringsten Dabigatran-Restspiegeln drastisch verlängert wird. Mittels **verdünnter Thrombinzeit** (HEMOCLOT®) ist es dennoch möglich, die Dabigatranaktivität im Plasma zu quantifizieren[11]. Da Rivaroxaban, Edoxaban und Apixapan primär Faktor Xa inhibieren und entsprechend nur einen sekundären Einfluss auf Faktor IIa haben, sind weder verdünnte noch herkömmliche TZ geeignet, um den aktuellen Spiegel dieser Antikoagulanzien exakt zu erfassen.

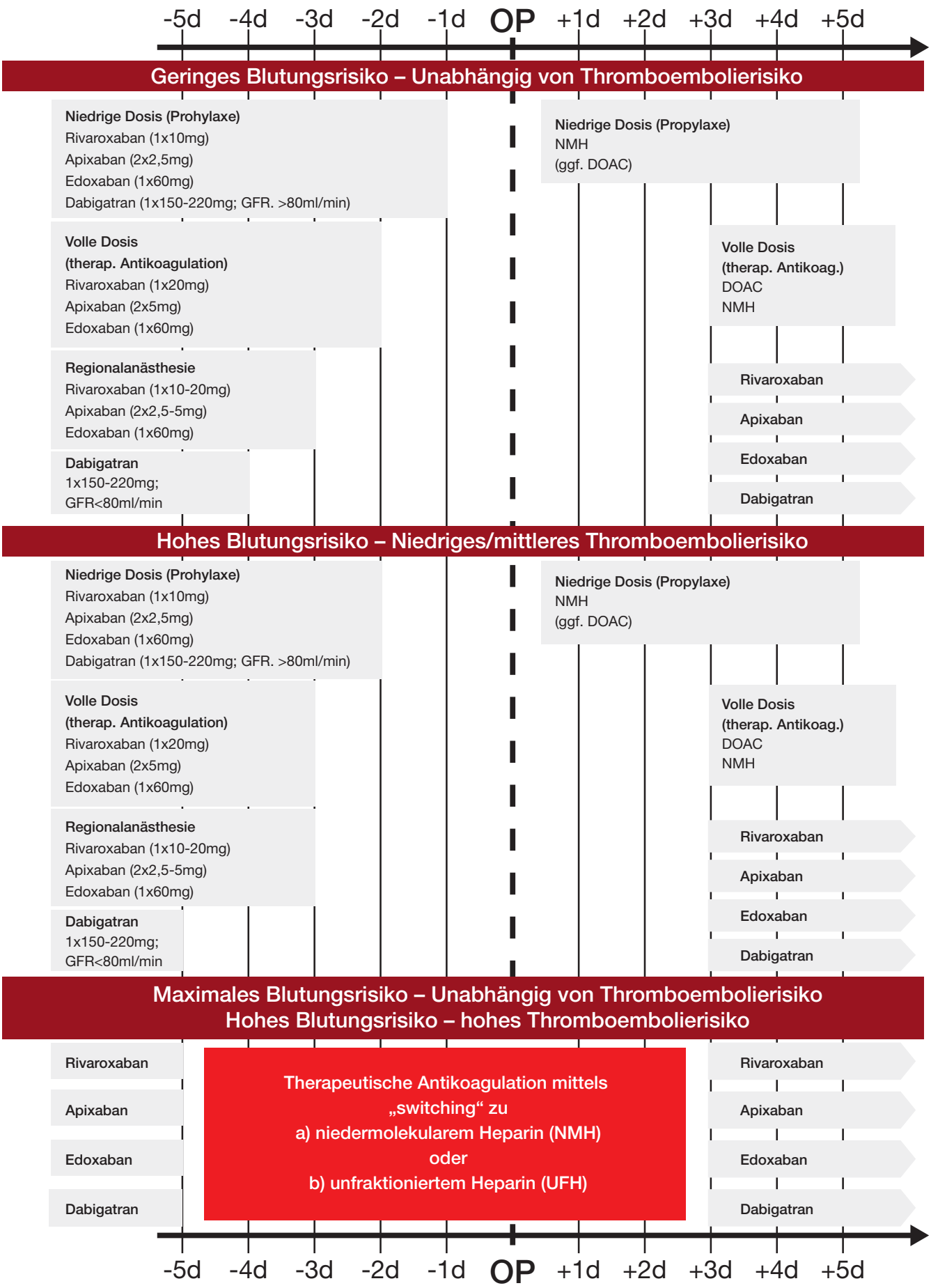


Abbildung 2: Übersicht zum periinterventionellen Management

Von direkten oralen Antikoagulanzien anhand von drei Szenarien mit unterschiedlichem Blutungs- beziehungsweise Thromboembolierisiko.

Quelle: Interne SOP des Universitätsklinikum Frankfurt/Main

MASSNAHMEN ZUR THERAPIE VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN

Nachfolgend sind allgemeingültige, aber auch speziell auf die Antikoagulation mittels DOAKs zugeschnittene Therapiemöglichkeiten aufgeführt, die im Rahmen von Blutungsnotfällen zum Einsatz kommen.

Optimalen Rahmenbedingungen der Gerinnung

Um in akuten Blutungssituationen eine optimale Blutgerinnung zu fördern und so weitere Blutverluste zu vermeiden, sollte grundsätzlich darauf geachtet werden, dass die optimalen Rahmenbedingungen der Hämostase gegeben sind: ph-Wert > 7,2; Körpertemperatur > 35 °C; ionisiertes Calcium (Ca^{2+}) > 1,1 mmol / mol; Hämatokrit > 25 %; Thrombozyten > 50 / nl).

Abklingen des Wirkspiegels

Aufgrund der bei normaler Nierenfunktion kurzen Halbwertszeit der DOAKs sollte, wenn medizinisch vertretbar, eine Operation bis zum Abklingen der Wirkspiegel verschoben werden.

Allgemeine Faktoren

- Patientenalter, -gewicht, -geschlecht
- Ursprüngliche Indikation der Antikoagulationstherapie
- Art und Umfang der Medikation
- Dringlichkeit des operativen Eingriffs
- Einsatz einer Regionalanästhesie
- Perioperative Anpassung der Antikoagulationsmedikation (z. B. Pause vs. Switching)

Faktoren zur Abschätzung des Thromboembolierisikos

- Vorhofflimmern (= VHF)
- CHA2DS2-VASc-Score (nur bei Patienten mit VHF)
- Mechanischer/biologischer Klappenersatz
- Zeitlicher Abstand zur letzten venösen Thromboembolie
- Art und Umfang des operativen Eingriffs (z. B. sehr hohes Risiko bei Endoprothetik, Tumorchirurgie, nach kürzlicher Stent-Implantation)

Faktoren zur Abschätzung des Blutungsrisikos

- HAS-BLED-Score
- Umfang und Zeitpunkt der letzten DOAK-Einnahme
- Labortechnische Bestimmung der DOAK-Restspiegel (z. B. verdünnte Thrombinzeit)
- Art und Umfang des operativen Eingriffs (z. B. niedriges Risiko bei Dermatologie; hohes Risiko bei Neuro-, Herz- und Gefäßchirurgie)

Tabelle 2: Faktoren zum Erstellen eines individuellen periinterventionellen Risikoprofils bei Patienten mit DOAKs

Aktivkohle

Liegt die Einnahme weniger als drei Stunden zurück, kann Aktivkohle oral zur Resorptionsvermeidung verabreicht werden. Die Dosis bei Erwachsenen sollte bei bis zu 50 g medizinischer Kohle (KOHLE-PULVIS), suspendiert in ca. 400 ml Wasser oder ungesüßtem Tee, liegen.

Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB)

3- bzw. 4-Faktor-Prothrombinkomplexkonzentrate enthalten herstellerabhängig variable Mengen an inaktiven Gerinnungsfaktoren (Faktor II, IX, X mit/ohne VII), Proteinen (C, S) sowie Heparin[12]. Durch die Gabe von PPSB kann das Gerinnungsgleichgewicht verschoben und so das Gerinnungspotential verstärkt werden[13]. Generell sollte die Indikation zur Gerinnungsfaktorsubstitution mittels PPSB früher als bei nicht-DOAK-Blutungen gestellt werden. Als initiale Dosis eignen sich 50 IE/kg KG, da bei Vorhandensein von DOAK-Restkonzentrationen diese auch den entsprechenden Faktor im PPSB hemmen können. Nach 2–3 Stunden kann, wenn klinisch indiziert, eine Wiederholungsdosis appliziert werden. Insbesondere bei höheren Dosierungen/wiederholten PPSB-Gaben und bei Gaben gegen Ende der klinischen Wirksamkeit der DOAKs (Nähe des Talspiegels) besteht ein akutes Thromboembolierisiko. Dementsprechend muss die Gabe unter diesen Bedingungen in strikter Abwägung von Risiko und Nutzen geschehen! Es sei darauf hingewiesen, dass die Applikation von PPSB nicht automatisch zu einer Korrektur der Gerinnungstests führt.

Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (aPPSB)

Aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate („Factor eight inhibitor bypassing acitivity, FEIBA“) beinhalten die Gerinnungsfaktoren II, IX, vorwiegend in inaktiver Form, sowie die Faktoren VII und X, großteilig in aktiver Form. Auch die Gabe von aPPSB bewirkt eine Verschiebung des Gerinnungsgleichgewichts durch Substitution von Gerinnungsfaktoren und verstärkt so das Gerinnungspotential. Bei Patienten, welche mittels Dabigatran antikoaguliert werden, weisen erste präklinische sowie in vitro Studien auf eine höhere Effektivität von aPPSB im Vergleich zu 4-PPSB hin[13]. Auf eine initiale Dosis von 30–50 IE/kg KG kann nach acht Stunden eine Wiederholungsdosis folgen (maximale Dosis aus Hemmkörpertherapie: 200 IU/kg Kg). Auch bei der Applikation von aPPSB muss unbedingt das erhöhte Thromboembolierisiko beachtet werden.

Tranexamsäure

Im Zusammenhang mit starken Blutungen kann die Applikation von Tranexamsäure (10–15 mg/kg KG) als zusätzliche Therapie in Betracht gezogen werden[8]. Es sei jedoch

darauf hingewiesen, dass der exakte Nutzen noch nicht durch klinische Studien erfasst wurde.

Antikörper

Um die gerinnungshemmende Wirkung direkter oraler Antikoagulanzien in Notfallsituationen, etwa während einer Notfalloperation oder schweren Blutungen, schnell, effektiv und vor allem zielgerichtet reversieren zu können, werden aktuell verschiedene Antidote evaluiert. Dabei zielt die Antidotentwicklung auf eine antagonistische Wirkung durch Komplexbildung („Bindungsfalle“) mit den jeweiligen Faktorinhibitoren. Für direkte orale Antikoagulanzien, die sich direkt auf Faktor Xa auswirken (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), befindet sich die Entwicklung noch in der Evaluationsphase (z. B. Anderxanet alpha)[7]. Für die Reversierung des IIa-Inhibitors Dabigatran steht seit Januar 2016 der monoklonale Antikörper Idarucizumab (Praxbind®) zur Verfügung. Im Vergleich zu Thrombin ist die Bindungsaffinität von Dabigatran zu Idarucizumab 350-fach höher, wodurch der Antikörper eine annähernd sofortige, vollständige und anhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation erwirken kann[14].

Hämodialyse

Bis zu 85 % von Dabigatran wird renal eliminiert. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und entsprechend deutlich verringerter renaler Clearance kann der Dabigatran-Medikamentenspiegel mittels Hämodialyse effektiv gesenkt werden, falls der monoklonale Antikörper Idarucizumab (Praxbind®) nicht zur Verfügung stehen sollte. Faktor Xa-Inhibitoren werden in deutlich geringerem Maße (circa 27–40 %) über die Nieren ausgeschieden, sodass hier kein Nutzen einer Hämodialyse vorliegt.

Plasmapherese

Im Vergleich zu Dabigatran (35 %) weisen Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban (40–90 %) eine deutlich höhere Proteinbindung auf. Entsprechend sind Faktor Xa-Inhibitoren potentiell per Plasmapherese eliminierbar, wobei der genaue Wirkungsgrad jedoch noch unklar ist, klinische Studien fehlen und in der Notfallsituation die Vorbereitungen einer Plasmapherese komplex sind.

Die Autoren

Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
christoph.fuellenbach@kgu.de

Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
kai.zacharowsi@kgu.de

Prof. Dr. med. Patrick Meybohm
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
patrick.meybohm@kgu.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Dr. med. Gabriele Walther-Wenke, Brigitte Unnerstall, Dr. rer. nat. Edgar Scheel

Zur Anwender-Reklamation „Koagel in Erythrozytenkonzentraten“

Zusammenfassung

Aus den Untersuchungsergebnissen von reklamierten Erythroyztenkonzentraten mit Koageln ergeben sich wichtige Hinweise zur Transfusionstechnik. Wenn während einer Transfusion Patientenblut in das Transfusionsbesteck und ggf. bis in den Blutbeutel läuft, kann dieses zu einer massiven Koagelbildung führen. Deshalb muss vor dem Abhängen des Blutbeutels vom Infusionsständer für Patiententransporte und Untersuchungen stets die Rollenklemme verschlossen werden.

Summary

Results of laboratory analysis of red cell concentrates with clots provide important information on transfusion technology. If, during a transfusion, the patient's blood runs into the transfusion set and, possibly into the blood bag, this can lead to a massive formation of clots. Therefore, before the blood bag is taken off the infusion stand for patient transport and examinations, the roller clamp must always be closed.

EINLEITUNG

Die Untersuchung und Bearbeitung von Blutkomponenten, welche durch den Anwender beim pharmazeutischen Hersteller reklamiert werden, dient in der Regel der Kontrolle der Qualität der Herstellung. Wir möchten hier über Untersuchungsergebnisse berichten, die interessante Rückschlüsse auf Fehler bei der Anwendung zulassen.

Seit Anfang der 2000er Jahre sind in Deutschland leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate mit additiver Lösung und einem Hämatokrit von ~ 60 Prozent Standard.

Eigentlich dürften bei der Anwendung von Erythrozytenkonzentraten keine Koagel in den Blutbeuteln feststellbar sein. Die Entnahme-, Präparations- und Kontrollprozesse bei der Herstellung von Erythrozytenkonzentraten, insbesondere die Überwachung und Begrenzung der Vollblutentnahmezeit, die Leukozytendepletion mittels Filtration und diverse Inprozess-Kontrollen führen zur Aussortierung ungeeigneter Präparate.

Gleichwohl wurden von Januar 2013 bis November 2016 insgesamt 87 Erythrozytenkonzentrate mit dem Reklamationsgrund “Gerinnsel“ aus Einrichtungen der Krankenversorgung an uns zurückgegeben.

Präparatereklamationen werden beim DRK-Blutspendedienst West nach vorgegebenen Verfahren untersucht, um möglichst die Ursache der Veränderung zu klären. Dabei geht es um die Frage, ob eine Qualitätsminderung vorliegt, die als berechtigte Reklamation einzuordnen ist und womöglich zu Verbesserungen im Herstellungsprozess führen kann oder ob, bedingt durch andere Einflüsse, das Präparat nach der Abgabe an den Anwender verändert wurde.

Nachfolgend berichten wir über unsere Erfahrungen bei der Untersuchung von Erythrozytenkonzentraten mit Koageln. Aus den Ergebnissen gehen wichtige Hinweise für die Transfusionsdurchführung hervor.

Zusammensetzung des Arzneimittels Erythrozytenkonzentrat

Bei der Vollblutspende wird das Vollblut unmittelbar bei der Spende durch den Zusatz von Citrat antikoaguliert. Das Auftreten von Gerinnseln wird dadurch wirkungsvoll unterbunden. Das antikoagulierte Vollblut wird innerhalb weniger Stunden nach der Vollblutspende mittels Zentrifugation in ein therapeutisches Plasma und ein Erythrozytenkonzentrat (EK) aufgetrennt. Der Plasmaanteil im EK beträgt nur noch wenige ml antikoaguliertes Plasma. Der überwiegende Anteil der zellfreien Flüssigkeit im EK besteht aus additiver Lösung. Die Spezifikation des Arzneimittels Erythrozytenkonzentrat ist in der jeweiligen Zulassung beim Paul-Ehrlich-Institut hinterlegt und bewegt sich innerhalb festgelegter Grenzen bezüglich des Volumens (220–335 ml) und des Hämatokrits (0,50–0,70 l/l). Als Additivlösung wird den Erythrozyten in unserem Fall PAGGS-M zugesetzt, das eine Haltbarkeit von 42 Tagen zulässt. Auch andere additive Lösungen mit vergleichbaren Eigenschaften sind zugelassen. Die Leukozytendepletion resultiert in einem Leukozytengehalt weit unterhalb von einer Million pro EK.

METHODEN BEI DER REKLAMATIONSBEARBEITUNG

Die Bearbeitung von Präpareatereklamationen folgt einem in Standardarbeitsanweisungen festgelegten Verfahren. Bei der Reklamation “Gerinnsel“ wird mit einer visuellen Überprüfung und anschließender Fotodokumentation begonnen. Nachfolgend werden Laboruntersuchungen vorgenommen.

Calcium

Der Überlegung folgend, dass die Zufuhr von Calcium aus Patientenblut oder Infusionslösung Voraussetzung für eine Koagelbildung in EK ist, ermittelten wir einen Referenzwert für den Elektrolyten Calcium in Blutbeuteln und zugehörigen Schlauchsegmenten. Wir untersuchten dafür zwölf Erythrozytenkonzentrate aus der regulären Herstellung an den Tagen 3, 12, 23, 32 und 43 gerechnet ab der Vollblutentnahme. Dafür setzten wir das Gerät ABL™ 715 (Radiometer Copenhagen) ein.

Das Messprinzip besteht in einer potentiometrischen Methode mit einer Calcium-Ionen-selektive Elektrode. Insgesamt ermittelten wir 120 Messwerte für die Calcium-Ionen-Konzentration in Proben aus den Erythrozytenkonzentratbeuteln und den zugehörigen Schlauchsegmenten. Der Schlauchsegmentinhalt ist eine Probe des Originalpräparates und ist bei der Anwendung quasi nicht veränderbar, da er vom Beutelinhalt getrennt ist.

Die Messwerte lagen über den Zeitraum von 39 Tagen Lagerungszeit ausnahmslos deutlich unterhalb des für die Methode angegebenen Messbereichs von 0,20–9,99 mmol/L für Ca^{2+}.

Im Minimum wurde 0,08 mmol/L, im Maximum 0,14 mmol/L gemessen. Die Ergebnisse der Proben aus Blutbeutelinhalten und zugehörigen Schlauchsegmenten stimmten überein. Für die Reklamationsbearbeitung wurde festgelegt, den Ca^{2+}-Gehalt im Transfusionsbesteck, im Restinhalt des Blutbeutels und zum Vergleich in einem Schlauchsegment zu messen. Eine Überschreitung der Grenze von 0,20 mmol/L im Sinne eines Referenzwertes kann unseres Erachtens als Hinweis auf eine Zufuhr von Calcium aus Patientenblut oder Infusionslösung zum EK gewertet werden.

Der Referenzbereich für ionisiertes Calcium bei gesunden Erwachsenen wird mit 1,15–1,35 mmol/L angegeben[1]. Ringer-Lactat-Lösung enthält Ca^{2+} in einer Konzentration von 1,8 mmol/L.

Mischblut

Da Erythrozytenkonzentrate nicht immer Rhesusformel-identisch transfundiert werden, besteht die Möglichkeit, einen Rücklauf von Patientenblut in das Erythrozytenkonzentrat durch die Untersuchung von Mischblut (i. e. Erythrozyten unterschiedlicher Rhesusformeln) im Schlauchsystem und im Erythrozytenkonzentrat zu erkennen. Eine Untersuchung auf Mischblut, verursacht durch Beimengung von Patientenerythrozyten zum EK, erfolgte für die Merkmale C, c, D, E, e, und Kell an insgesamt 36 reklamierten Erythroyztenkonzentraten. Untersuchungsmaterial wurde jeweils aus dem Transfusionsbesteck, dem Blutbeutel und einem Schlauchsegment als Vergleichsprobe gewonnen. Die Untersuchungen erfolgten in der Gelzentrifugationsmethode (Biorad) mit üblicher visueller Ablesung der Ergebnisse.

Fibrinogen

In einem EK mit einem Volumen von 300 ml befinden sich rund 120 ml flüssige Bestandteile, davon nur etwa 10 ml Citratplasma aus der Vollblutspende. Danach lässt sich der Fibrinogengehalt berechnen, der ausgehend von einem durchschnittlichen Fibrinogenwert eines gesunden Blutspenders von 2,5 g/l bei 25 mg Fibrinogen pro Erythrozytenkonzentrat liegt[1]. Eigene Untersuchungen zum Fibrinogengehalt erfolgten nicht.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Insgesamt untersuchten wir 87 zurückgegebene (reklamierte) Erythrozytenkonzentrate aus Krankenhäusern.

Die EK waren überwiegend aus der laufenden Transfusion heraus von Patienten diskonnektiert worden, weil Gerinnsel im Transfusionsbesteck und/oder Blutbeutel auffielen und die Transfusion nicht fortgesetzt werden konnte, weil „kein Blut mehr lief“. Bei drei EK war ein zweites Transfusionsbesteck eingeführt, um die stockende Transfusion fortzusetzen.

Die Restfüllvolumina der Blutbeutel lagen zwischen wenigen Millilitern und etwa 250 ml. Koagel fanden sich in unterschiedlicher Größe und Ausprägung in Transfusionsschläuchen, Tropf- und Filterkammern der Transfusionsbestecke und in den Blutbeuteln. Beispiele aus der Fotodokumentation sind beigefügt.

Am Untersuchungsdatum lag das Alter von 24 EK bei < 20 Tagen, bei 55 EK zwischen 21 und 42 Tagen und bei 6 EK durch Verzögerungen in der Logistik bei 43–45 Tagen. Zwei Präparate erhielten wir erst

Anzahl Koagel-Reklamationen: 87 Erythrozytenkonzentrate	Anzahl mit Nachweis erhöhter Ca^{2+}-Konzentration: 71	Anzahl nicht untersucht/kein geeignetes Material, Calcium-Konzentration unauffällig: 16
Ca^{2+} (mmol/L), Werte > 0,20 mmol/L		
im Transfusionsbesteck	min 0,23–1,16 max Mittelwert 0,63	17 EK
im Präparatebeutel	min 0,28–1,07 max Mittelwert 0,68	15 EK
im Transfusionsbesteck und Präparatebeutel	min 0,23–1,59 max Mittelwert 0,68	39 EK

Tabelle 1: Calcium-Konzentration in Proben von EK mit Koageln

an Tag 54 bzw. 62 der Haltbarkeitsfrist zur Untersuchung zugesandt. (Die Transfusionen erfolgten jedoch stets innerhalb der Haltbarkeitsdauer der Erythrozytenkonzentrate.)

Soweit geeignetes Material aus den Transfusionsbestecken und den Blutbeuteln gewonnen werden konnte, führten wir Messungen des ionisierten Calciums durch und verglichen die Ergebnisse mit Werten aus einem der Schlauchsegmente des entsprechenden Beutelsystems. **Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse im Überblick. Danach konnte bei 71 der 87 reklamierten EK ein erhöhter Calciumgehalt im Inhalt des Transfusionsbestecks, im Restinhalt des Blutbeutels oder in beiden Proben eines Präparates nachgewiesen werden, nicht aber in den Schlauchsegmenten.

Die zuvor beschriebene Untersuchung auf Mischblut ergab bei 21 der 36 untersuchten Präparate den Nachweis bzw. den Verdacht auf Mischblut. Wir beschränkten uns auf diese einfache Methode. Dabei ist zu bedenken, dass bei einer Merkmalsübereinstimmung von Patient und Spender, durch eine antigenkompatible Konservenauswahl oder zufallsbedingt, der Mischblutnachweis nicht möglich ist.

DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

Beschreibungen zur technischen Durchführung von Erythrozytentransfusionen enthalten ausnahmslos den Hinweis, dass physiologische Kochsalzlösung die einzige Elektrolytlösung ist, die über den gleichen venösen Zugang gegeben werden darf (2, 3, 4, 5). Ringer-Lösung kann demnach aufgrund seines Calciumgehaltes zur Neutralisation des Citrats im antikoagulierten Blut führen und Gerinnselbildung auslösen.

In 1975 publizierten Ryden und Obermann eine Untersuchung zur Kompatibilität von Infusionslösungen mit CPD-Vollblutkonserven[6]. Sie untersuchten verschiedene Mischungsverhältnisse von CPD-Vollblut (CPD-Stabilisator mit Citrat, Natriumhydrogenphosphat und Glucose-Monohydrat): Ringer-Lactat-Lösung. Bei einem Mischungsverhältnis von 1:10 entwickelten sich bereits nach zwei Minuten bei 37 °C deutliche Koagel. Auch bei einem Mischungsverhältnis von CPD-Vollblut: Ringer-Lactat-Lösung von 1:40 kam es bei 37 °C nach zehn Minuten noch zu einer Koagelbildung.

Aus ihren Untersuchungen ziehen die Autoren den Schluss, dass Infusionsschläuche, durch die zuvor Ringer-Lactat-Lösung verabreicht wurde, für die Transfusion ungeeignet sind, weil calciumhaltige Reste der Infusionslösung in Schläuchen zu kleinen Fibringerinnseln führen können, die dann dem Patienten mit der Transfusion verabreicht werden.

In 2008 erschien die bis dato einzige Publikation über Blutkoagel in EK während der Transfusion[7]. Wagner et al. berichteten über vier Fälle, in denen der Rücklauf von Patientenblut zu einer Bildung von Koageln in Erythrozytenkonzentraten führte. Sie belegten die Beimengung von Patientenblut über Mischfeldagglutinationen bei der Bestimmung erythrozytärer Blutgruppenmerkmale und HLA-Merkmalsbestimmungen. Als mögliche Ursache für den retrograden Zulauf von Patientenblut über das Transfusionsbesteck in den Blutbeutel identifizierten die Autoren das Ablegen des Erythrozytenkonzentratbeutels neben dem Patienten, ohne die Rollenklemme des Transfusionsbestecks zuvor zu schließen.

Bei der Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass in den meisten, wenn nicht in allen hier berichteten Fällen, der Rück-

fluss von Patientenblut oder calciumhaltiger Lösungen in das Transfusionssystem die Koagelbildung ausgelöst hat.

Die Rekalzifizierung und Aufhebung der Antikoagulation sehen wir als hauptsächliche Ursache. Auch der Kontakt von nicht antikoaguliertem Patientenblut mit Plastikoberflächen kann eine Rolle spielen.

Über das mit der Koagelbildung einhergehende Risiko für Patienten liegen keine Erkenntnisse vor. Weder sind dazu Berichte publiziert, noch erhielten wir Meldungen über Ereignisse bei Patienten. Aktive Nachfragen bei den reklamierten Erythrozytenkonzentraten erfolgten allerdings unsererseits nicht.

Zumindest denkbar ist die Einschwemmung von Koageln aus dem Transfusionsbesteck unterhalb der Filterkammer in den kleinen Kreislauf, insbesondere bei Manipulationen, um eine stockende Transfusion zu beschleunigen.

Die Einweisung von Ärzten und medizinischem Fachpersonal in die Technik der Bluttransfusion muss daher aus unserer Sicht auch beinhalten, dass bei laufender Transfusion vor dem Abhängen des Blutbeutels vom Infusionsständer prinzipiell die Rollenklemme des Transfusionsbestecks zu schließen ist, da es ansonsten zum Rückfluss von Patientenblut in das Transfusionssystem kommen kann. Dieses muss bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und therapeutischem Plasma strikt beachtet werden.

Während des Patiententransports und technischer Untersuchungen des Patienten sollte nur im Notfall transfundiert werden. Manipulationen an Blutbeuteln und Transfusionsbestecken bei “stockenden“ oder “schlecht laufenden“ Präparaten müssen zur Sicherheit der Patienten unterbleiben. Präparate, die Koagel enthalten, müssen einschließlich Transfusionsbesteck unverzüglich vom Patienten diskonnektiert werden.

Abbildung 1: Koagel im Blutbeutel

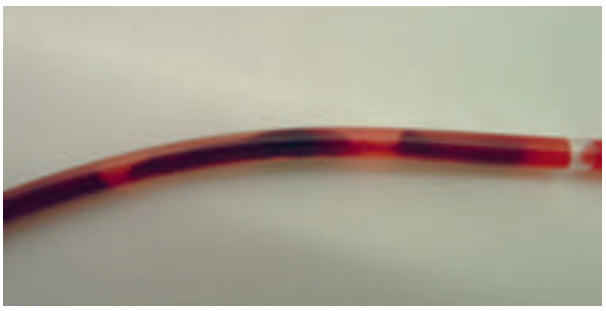


Abbildung 3: Koagel im Transfusionsschlauch

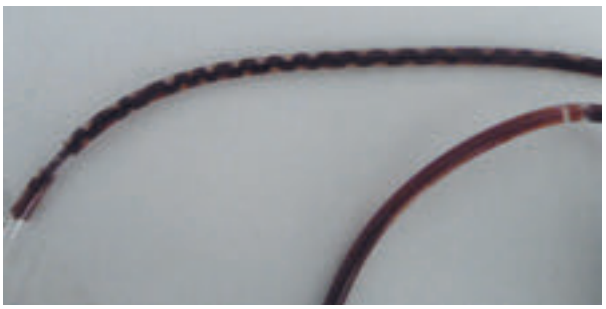


Abbildung 4: Koagel im Transfusionsschlauch

Abbildung 2: EK mit Koageln und zwei Transfusionsbestecken

Abbildung 5: Koagel im Transfusionsschlauch

Abbildung 6: Koagel in Transfusionsfilter und Tropfkammer

Abbildung 7: Koagel im Transfusionsfilter

Abbildung 8: EK mit Koageln und zwei Transfusionsbestecken

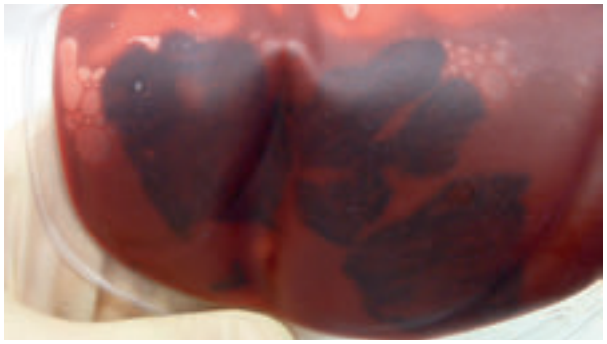


Abbildung 9: Koagel im Blutbeutel

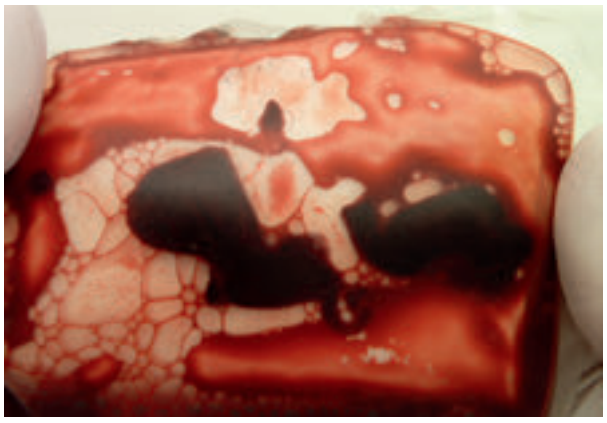


Abbildung 10: Blutbeutel mit Koageln

Abbildung 11: Blutbeutel mit Koageln

Die Autoren

Dr. med. Gabriele Walther-Wenke
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
g.walther-wenke@bsdwest.de

Brigitte Unnerstall
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
b.unnerstall@bsdwest.de

Dr. rer. nat. Edgar Scheel
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
e.scheel@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Carlheinz Müller, Annette Rasche MBA

Die Suche nach einem Fremdspender im ZKRD

Zusammenfassung

Das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) ist hierzulande die Informationsdrehscheibe bei der Suche nach geeigneten nicht verwandten Blutstammzellspendern. Als Kompetenzzentrum für diesen hoch spezialisierten Bereich der medizinischen Versorgung organisiert und unterstützt das ZKRD den komplexen Prozess der Spendersuche im In- und Ausland, so dass dieser so schnell, transparent und wirtschaftlich wie möglich abläuft. Auch nach der Identifikation des passenden Spenders unterstützt das ZKRD heute die weiteren Abläufe bis hin zur Lieferung der lebensrettenden Zellen an das Transplantationszentrum. In den 25 Jahren seines Bestehens hat das ZKRD wesentlich zur Weiterentwicklung, Standardisierung und Automatisierung der Prozesse und zur Verbesserung der internationalen Zusammenarbeit in diesem Bereich beigetragen und zählt seit langem zu den erfolgreichsten Registern weltweit.

Summary

The German National Bone Marrow Donor Registry (ZKRD) is the nation's informational hub with respect to the search for an unrelated blood stem cell donor. As a center of competence for this highly specialized field of medical care, the ZKRD organizes the search for donors at a national and international level in order to assure that this complex process operates as quickly, transparently and economically as possible. Even after a suitable donor has been identified, the ZKRD assists in coordinating subsequent processes, up to provision of the life-saving cells to the transplant center. Since being founded 25 years ago, the ZKRD has contributed significantly to the further development, standardization and automation of processes, as well as to improvements in international collaboration in this field, and for years has been among the most successful registries worldwide.

Das Thema Blutstammzellspende ist in Deutschland dank der erfolgreichen Öffentlichkeitsarbeit und Spenderwerbung der 26 gut etablierten Spenderdateien omnipräsent. Mit über sieben Millionen freiwilligen Spendern stellt Deutschland fast ein Viertel der weltweit registrierten Spender. Es ist jedoch nicht nur die Anzahl der Spender, die kontinuierlich wächst (**Abbildung 1**), auch die Anzahl der Stammzelltransplantationen mit der Spende eines nicht verwandten Spenders (nicht verwandte allogene Transplantation) steigt nach wie vor stetig an (**Abbildung 2**).

Zwischen der Gewinnung neuer Spender am Anfang und der Infusion der gespendeten Zellen am Ende einer Fremdspendersuche liegt ein weites Feld, das permanent vielfältigen Veränderungen ausgesetzt ist. Das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) ist in Deutschland die zentrale Anlaufstelle in diesem Bereich und unterstützt seine Partner (Transplantationszentren, Sucheinheiten und Spenderdateien) mannigfaltig. Zu den Kernaufgaben des ZKRD gehört es, Suchanfragen für alle Patienten im In- und Ausland entgegenzunehmen und in seinem Datenbestand nach potentiell passenden Spendern zu suchen (**Abbildung 3 und 4**). Nach Identifikation und Auswahl eines Spenders unterstützt das ZKRD die Koordination der Abläufe bis zur Transplantation. Der Verlauf einer solchen Suche nach dem am besten geeigneten Spender wird im Folgenden beschrieben.

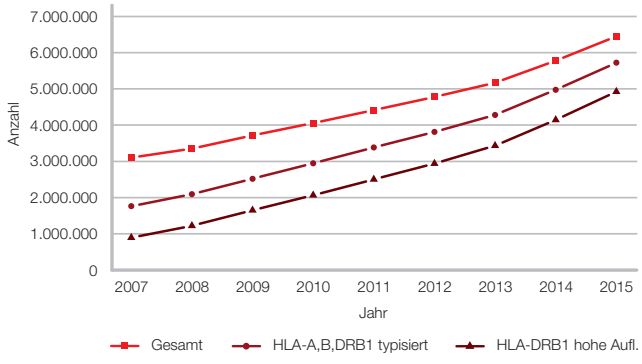


Abbildung 1: Spenderzahlen im ZKRD

DIE SPENDERSUCHE IM ZKRD

Suche nach einem Spender in der Kernfamilie

Wenn sich ein Patient und sein Arzt für eine Transplantation entschieden haben, wird zunächst in der Familie des Patienten nach einem geeigneten Spender gesucht. Dabei liegt die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Geschwister HLA-identisch sind, bei 25 %. Die Familiensuche wird in den meisten Fällen direkt von der Transplantationseinheit des Patienten organisiert, das ZKRD ist hierbei nur selten involviert.

Immer wieder befinden sich aber die spendewilligen Familienangehörigen im Ausland. Hier kann das ZKRD die Transplantationszentren unterstützen, indem es bei der Typisierung der Angehörigen und ggf. dann auch bei der Organisation der Entnahme der Stammzellen im Ausland und ihres Transports per Kurier nach Deutschland hilft. Auch im umgekehrten Fall, wenn also der Patient im Ausland und der verwandte Spender in Deutschland lebt, kann das ZKRD bei der Organisation von Spendertestung und Stammzellentnahme helfen.

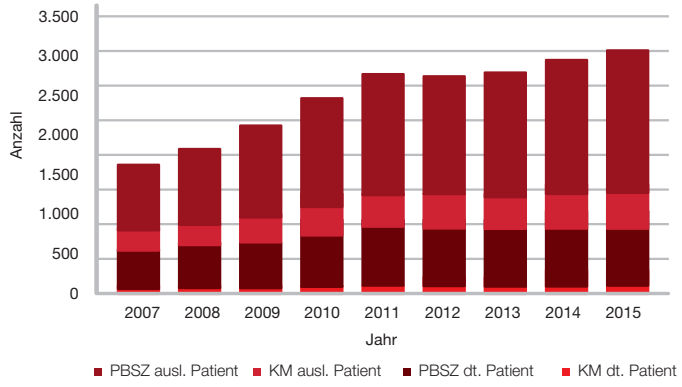


Abbildung 2: Blutstammzellentnahmen von deutschen Spendern

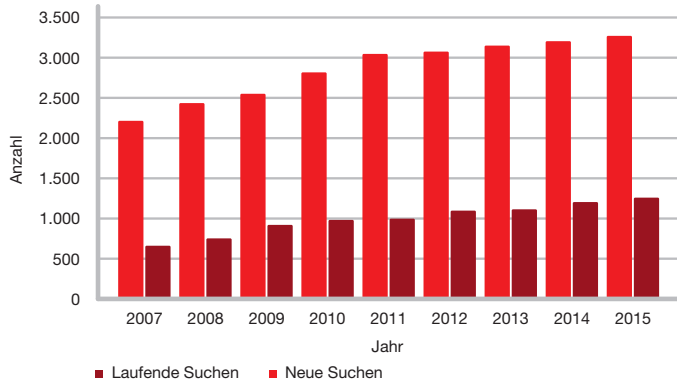


Abbildung 3: Spendersuchen für deutsche Patienten

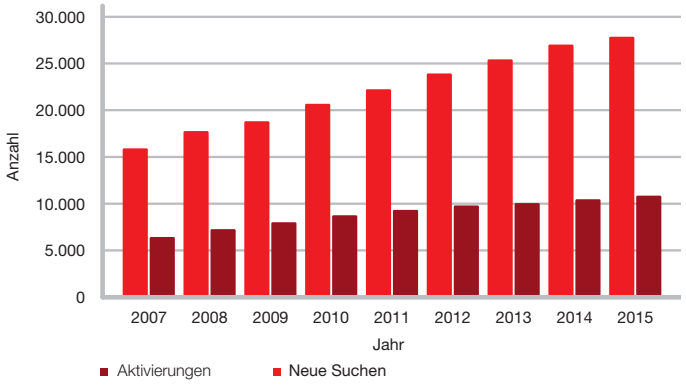


Abbildung 4: Spendersuche für ausländische Patienten

Die Suche nach einem Fremdspender im ZKRD

Für Patienten, die keinen akzeptablen Spender in der Familie finden, muss eine sogenannte Fremdspendersuche durchgeführt werden. Hierbei liefert das ZKRD als Datendrehscheibe Listen der aussichtsreichsten potentiellen Spender und steht den Sucheinheiten und Transplantationszentren bei der Spenderauswahl organisatorisch, unterstützend und beratend zur Seite. Um eine Fremdspendersuche einzuleiten und die Suchkriterien abzustimmen, wendet sich die Transplantationsklinik an ihre Sucheinheit. Diese erteilt anschließend auf elektronischem Wege dem ZKRD einen Suchauftrag. Das ZKRD klärt nun die Kostenübernahme mit der jeweiligen Krankenkasse und gibt anschließend die Suche frei (**Abbildung 5**).

Um einen potentiellen Spender zu finden, müssen die Gewebemerkmale von Spender und Patient verglichen werden, was organisatorisch und EDV-technisch ein äußerst komplexer Vorgang ist. Mit Hilfe eines Spenderauswahlprogramms werden dabei für jeden einzelnen Patienten mögliche passende Spender ermittelt, ihre Eignung bewertet und in einer sogenannten Spenderliste ausgeben. Diese Spenderlisten werden jede Nacht für alle Patienten, für die das ZKRD aktiv sucht, aktualisiert. Sie enthalten neben den HLA-Daten und der Spenderkennung noch sekundäre Auswahlkriterien wie z. B. das Alter und das Geschlecht des Spenders.

Mit OptiMatch® hat das ZKRD ein Spenderauswahlprogramm entwickelt, das nicht nur sechs wichtige Genorte, sondern dank vieler Einstellungen und Filter auch die individuellen Bedürfnisse einzelner Patienten berücksichtigen kann. Dies bietet den Sucheinheiten bzw. den Ärzten die Möglichkeit, schnell und gezielt in jedem Fall die am besten geeigneten Spender zu erkennen. Das Programm wird kontinuierlich weiterentwickelt, damit es immer die neuesten gesicherten Erkenntnisse der Transplantationsmedizin berücksichtigt.

Inzwischen bildet OptiMatch® auch die Basis des Spenderauswahlprogramms der weltweiten Datenbank von Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), so dass seine Vorteile allen internationalen Kooperationspartnern zur Verfügung stehen.

Spenderauswahl

Die Spenderliste ermöglicht es den Sucheinheiten gemeinsam mit den behandelnden Ärzten, gezielt einzelne Spender für weiterführende Testungen (HLA-Merkmale, Infektionsmarker usw.) auszuwählen.

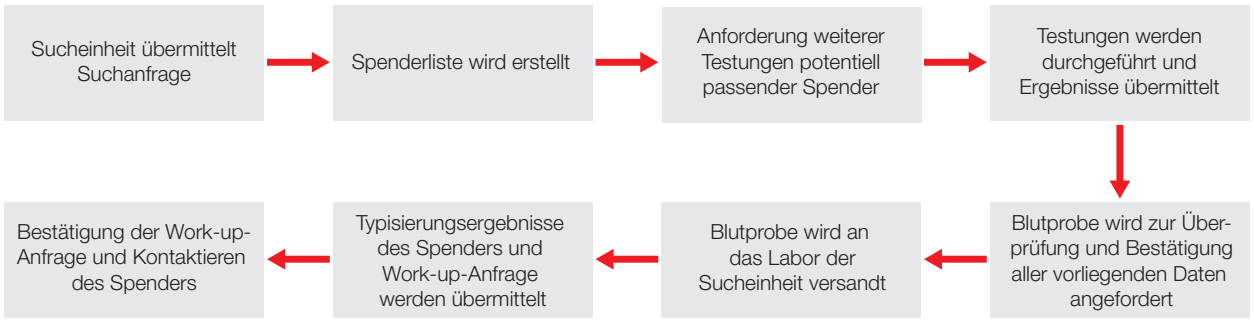


Abbildung 5: Ablauf einer Fremdspendersuche

Die Abwicklung aller Aufträge einschließlich der Dokumentation der Ergebnisse und ihrer Weiterleitung an die entsprechenden Kooperationspartner erfolgt dann über das ZKRD.

Dabei können dank des vom ZKRD entwickelten webbasierten Systems BMDnet die Sucheinheiten, die Transplantationszentren und das ZKRD jederzeit den aktuellen Stand der Suche einsehen.

Dauer einer Spendersuche

Für über die Hälfte der deutschen Patienten, für die kein passender Familienspender gefunden werden konnte, kann innerhalb von höchstens sechs Wochen ein geeigneter nicht verwandter Spender gefunden werden und für ein weiteres Viertel innerhalb der ersten drei Monate.

Insgesamt liegt die Erfolgsrate bei der Spendersuche deutlich über 80 %, und mehr als zwei Drittel der gefundenen Spender haben keine relevante Differenz bei den für die Transplantation wichtigsten Merkmalen.

Spender ist identifiziert

Das Transplantationszentrum kann von einem als passend identifizierten Spender Stammzellen anfordern: Das sogenannte Work-up wird initiiert. Diese Anforderung wird vom ZKRD auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und an die zuständige Spenderdatei weitergeleitet. (**Abbildung 6**) Die Spenderdatei kontaktiert den Spender und vereinbart nach einem ersten Gespräch die notwendigen Termine, z. B. für die Voruntersuchung, bei der die medizinische Eignung des Spenders geprüft wird. Erst wenn diese sichergestellt und die Spenderfreigabe erfolgt ist, beginnt das Transplantationszentrum mit der Vorbereitung des Patienten auf die Transplantation, der Konditionierung durch Chemotherapie und ggf. Bestrahlung. Während des Work-ups muss sichergestellt werden, dass alle Entscheidungen zeitgerecht getroffen und alle Informationen zuverlässig kommuniziert werden. Auch während dieses Prozesses steht das ZKRD seinen Partnern unterstützend, koordinierend und im Sinne des Vier-Augen-Prinzips zur Seite.

Darüber hinaus bietet das ZKRD den Spenderdateien die Möglichkeit für die Spender einen Versicherungsschutz rund um die Entnahme abzuschließen. Dieser kann auch für Familienspender genutzt werden: Eine Dienstleistung des ZKRD, die gerne angenommen wird.

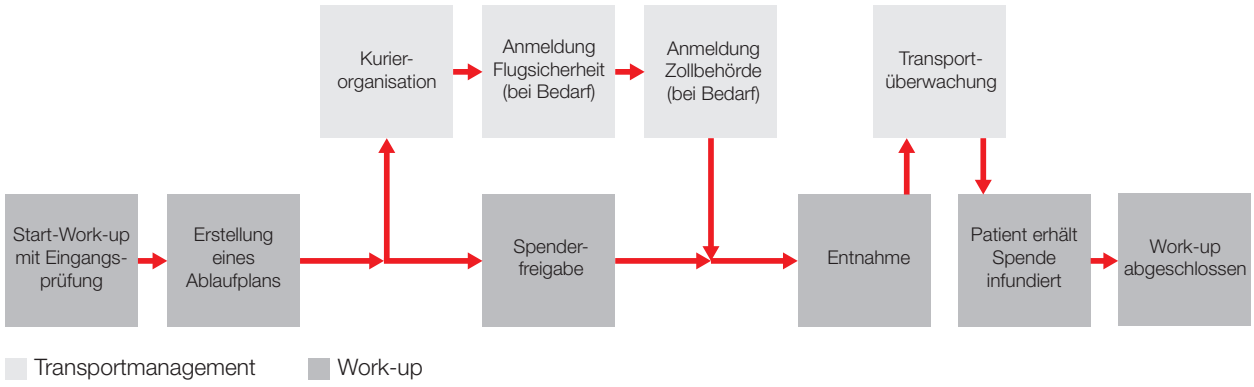


Abbildung 6: Ablauf des Transportmanagements und Work-up

Abbildung 7: Transportbox für Blutstammzellspenden

Die Stammzellen sind entnommen

Ist eine Stammzellspende entnommen, wird sie in der Regel gekühlt (bei Blutstammzellen aus dem Knochenmark aber nur bei langen Transporten!) in speziellen Transportboxen und von einem speziell geschulten Kurier vom Entnahmeort zum Transplantationszentrum gebracht. Diese Transportboxen stellte das ZKRD allen deutschen Transplantationszentren zur Verfügung (**Abbildung 7**).

Die Organisation solcher Transporte kann ebenfalls durch das ZKRD erfolgen. Hierzu gehören auch ggf. die Anmeldungen bei der Flughafensicherheit und dem Zoll, um einen möglichst reibungslosen Transport zu gewährleisten. Das einheitliche Aussehen der Transportboxen führt zu einem hohen Wiedererkennungswert und trägt damit zu einem störungsfreien Ablauf bei.

Da insbesondere der Work-up-Prozess und der Transport der Stammzellen sehr zeitkritisch sind, bietet das ZKRD seinen Partnern durch eine 24-Stunden-Rufbereitschaft einen ständigen Ansprechpartner.

Vergütung aller erbrachten Leistungen

Als zentrale Abrechnungsstelle vergütet das ZKRD alle erbrachten Leistungen und führt die Abrechnung der angefallenen Kosten mit den Kostenträgern im In- und Ausland durch. Mit seiner umfassenden Dokumentation schafft es damit gleichzeitig in seinem Bereich eine für das deutsche Gesundheitswesen beispielhafte Transparenz.

„Schneller zum am besten geeigneten Spender für jeden Patienten weltweit!“

ist die Handlungsmaxime des ZKRD. Seit seiner Gründung vor 25 Jahren haben wir als gemeinsamer Ansprechpartner für alle am Prozess Beteiligten dazu beigetragen, die komplexen Prozesse zu vereinfachen. Dies hat in vielen Bereichen zu einer weitgehenden Standardisierung der Vorgänge geführt, so dass das ZKRD heute zu den effizientesten Registern weltweit zählt. Das von uns entwickelte Spendersuchprogramm und die deutlich verbesserten und schnelleren Analysemethoden im Labor haben dazu geführt, dass heute oftmals die passenden Spender für einen Patienten auf einen Blick ersichtlich sind. Damit verschiebt sich der Bereich, in dem das ZKRD seine Partner maßgeblich unterstützt, allmählich auf die Phase nach der erfolgreichen Identifikation eines Spenders, das Work-up. Auch hier werden wir uns dafür einsetzen die bestehenden Abläufe zu optimieren und so dazu beitragen, dass die gespendeten Zellen noch schneller und sicherer den jeweiligen Patienten erreichen, um ihm die zweite Chance auf Leben zu eröffnen.

Die Autoren

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Carlheinz Müller
Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH, Ulm
carlheinz.mueller@zkrd.de

Annette Rasche MBA
Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH, Ulm
annette.rasche@zkrd.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Corinna Nöcker

Inkompatibles Universal-Erythrozytenkonzentrat bei seltener Rhesus-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind

Zusammenfassung

Ein Neugeborenes wurde mit ausgeprägter Anämie stationär aufgenommen, nachdem es post partum bereits eine Transfusion mit „Baby-EK“ (0 Rh. neg., Rhesusformel ccddee) erhalten hatte. Die immunhämatologischen Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten durch Mischfeldagglutinationen in der Blutgruppenbestimmung und ein positives Ergebnis im Antikörpersuchtest mit dem Nachweis der Alloantikörper Anti-c und Anti-E. Der direkte Coombstest hingegen war negativ. Nach Rücksprache mit der Klinik bestätigte sich der Verdacht eines Morbus haemolyticus neonatorum. Dieser war bereits anamnestisch aus Vorbefunden bekannt und wurde hervorgerufen durch die Immunisierung der Mutter gegen die kindlichen Rhesusmerkmale. Die resultierende Inkompatibilität mit einem klassischen Baby-EK wurde trotz Vorbefunden nicht beachtet, die erneute Gabe hätte die Hämolyse und die Anämie weiter verstärkt. Baby-EK dürfen deshalb nicht als universell verträglich angesehen werden, da sie in seltenen Fällen inkompatibel sein können.

Summary

A newborn with distinct anemia was hospitalised after transfusion (0 Rh negative, ccddee) in another hospital due to a post partum anemia. The relevant immuno-haematological analysis revealed abnormal agglutination in the blood grouping test and a positive result for indirect Coombs test on the newborn's blood with subsequent specification of the alloantibodies anti-c and anti-E. However, direct Coombs test was negative. After consulting the clinic, the suspicion of a hemolytic disease of the newborn (HDN) was confirmed. It was already known due to previous findings and evoked via mother's immunization against the infantile rhesus antigens. The resulting incompatibility with a classic baby blood bottle was not considered, and the recurrent transfusion would have intensified hemolysis and anemia. Blood bottles for newborns with rhesus constellation ccddee may therefore not be regarded as universal compatible, since there are uncommon constellations were they are rated highly incompatible.

EINLEITUNG

Zur Transfusion bei Früh- und Neugeborenen werden aliquotierte Erythrozytenkonzentrate (EK) der Blutgruppe 0 Rhesus negativ mit der Rhesusformel ccddee („Baby-EK“) oft fälschlicherweise als universell verträglich angesehen, da sie für alle AB0-Konstellationen von Mutter und Kind verwendbar sind[1]. Sofern es jedoch zu einer Immunisierung der Mutter mit einem diaplazentaren Übertritt mütterlicher Antikörper gegen das Rhesusmerkmal c (selten) oder e (sehr selten) gekommen ist, dürfen diese Präparate dem Neugeborenen aufgrund der Gefahr einer Immunhämolyse (Morbus hämolyticus neonatorum; MHN) nicht transfundiert werden.

KASUISTIK

Anamnese

Vier Wochen nach Entbindung wird ein weibliches Neugeborenes einer 29-jährigen Mutter mit Anzeichen einer Anämie stationär aufgenommen. Die laborchemischen Untersuchungen bestätigen die Anämie (**Tabelle 2**).

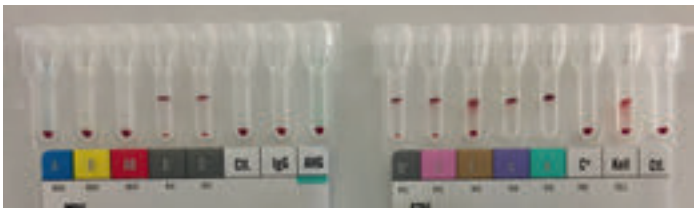


Abbildung 1: Bestimmung der Neugeborenen-Blutgruppe:

Links: AB0-Blutgruppe, Rhesus-D-Merkmal, direkter Coombstest (Anti-Humanglobulin, AHG). **Rechts**: Rhesus-Formel, Kell-Merkmal. Untersucht mittels Gel-Zentrifugations-Methode der Fa. Grifols.

Blutgruppenbestimmung des Neugeborenen

Die Blutgruppe 0 kann eindeutig bestimmt werden, für die Merkmale D, C, E und Kell zeigen sich Mischfeld-Agglutinationen (zwei nachweisbare Erythrozytenpopulationen, **Abbildung 1**). Der direkte Coombs-Test ist negativ.

Dringliche Anforderung von zwei Baby-EK

Zeitgleich geht eine Notfallanforderung für zwei Baby-EK ein. Aufgrund der Auffälligkeiten im Befund der Rhesus-Formel wird mit dem behandelnden Ärzten Kontakt aufgenommen. Die Frage nach zuvor erhaltenen Transfusionen wird bejaht, es sei bereits vor zehn Tagen in einem anderen Haus eine Konserve der Blutgruppe 0 Rhesus

Abbildung 2: Antikörpersuchtest beim Neugeborenen

Antikörpersuchtest beim Neugeborenen mit drei Suchzellen. Im indirekten Coombs-Test (ICT) ist die Zelle II positiv für das Merkmal E. Im Enzym-ICT zusätzlich schwache Reaktion mit Zelle III. Zelle II und III sind positiv für das Merkmal c.

Abbildung 4: Antikörpersuchtest mit drei Suchzellen

Im indirekten Coombs-Test (ICT) ist Zelle II ist positiv für das Merkmal E. Im Enzym-ICT (rechts) zusätzlich Reaktion mit Zelle III. Zelle II und III sind positiv für das Merkmal c.

negativ, ccddee, Kell negativ (Baby-EK) transfundiert worden. Laut den Vorbefunden sei anamnestisch bereits ein Morbus haemolyticus neonatorum bekannt, verursacht durch Antikörper der Mutter. Der erneute Hb-Abfall indiziere die Transfusion von zwei Baby-EK. Da der negative direkte Coombs-Test keinen Hinweis auf einen Morbus haemolyticus neonatorum bietet, wurde um Einsicht in die Unterlagen gebeten. Zusätzlich wurde eine Blutprobe der Mutter angefordert.

Antikörpersuchtest:

Der Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test) im Plasma des Neugeborenen ist positiv (**Abbildung 2**). In der Antikörper-Identifizierung lassen sich klinisch relevante Alloantikörper gegen die Rhesusmerkmale c und E nachweisen.

Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest der Mutter:

Die blutgruppenserologische Untersuchung der mütterlichen Probe ergibt Blutgruppe A Rhesus positiv, Rhesusformel CCD.ee, Kell positiv (**Abbildung 3**). Der Antikörpersuchtest fällt positiv aus, es finden sich übereinstimmend im Plasma des Neugeborenen Antikörper der Spezifitäten Anti-c und Anti-E (**Abbildung 4**).

Auswahl des Erythrozytenkonzentrates:

Aufgrund der damit nachgewiesenen Inkompatibilität eines Baby-EKs (ccddee) durch das mütterliche Anti-c im Plasma des Neugeborenen wird alternativ eine vorrätige Erwachsenenkonserve der Blutgruppe 0 Rhesus positiv, Rhesusformel CCD.ee (entsprechend der Blutgruppe der Mutter) ausgegeben.

DISKUSSION

Baby-EK-Präparate:

Die Richtlinien Hämotherapie empfehlen, Erythrozytenkonzentrate für Früh- und Neugeborene möglichst durch Aufteilung einer einzigen Erwachsenenkonserve in mehrere kleinere Konzentrat-Einheiten herzustellen, um bei wiederholten Transfusionen die Belastung mit fremden Antigenen zu verringern[2]. Früh- und Neugeborene sollten frisches, in der Regel nicht länger als sieben, höchstens 28 Tage gelagertes Erythrozytenkonzentrat erhalten.

Morbus haemolyticus neonatorum:

Es handelt sich um eine Erkrankung des Fetus oder Neugeborenen, welche durch eine Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter und Kind nach Bildung mütterlicher plazentagängiger IgG-Antikörper gegen kindliche Erythrozytenantigene verursacht wird[3]. Normalerweise ist erst das zweite Kind betroffen, da sich die Mutter während ihrer ersten Schwangerschaft sensibilisiert. Die resultierende Immunhämolyse manifestiert sich oft nach der Geburt in Form einer mehr oder weniger ausgeprägten Anämie bis hin zu einem schweren Kernikterus oder bereits intrauterinem Fruchttod (Hydrops fetalis)[4]. Die

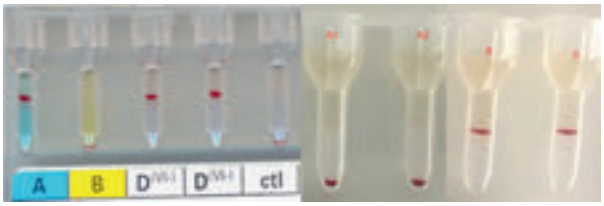


Abbildung 3: Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe:

Links: ABO-Blutgruppe, Rhesus-D-Merkmal.

Rechts: Serum-Gegenprobe mit A1-, A2-, B-, 0-Testzelle. Die 0-Zelle ist positiv für das Merkmal E. Gel-Zentrifugations-Methode der Fa. Bio-Rad.

Inkompatibilität ist am häufigsten durch ein Anti-A oder Anti-B (AB0-System) bzw. ein Anti-D (klassische Rhesusunverträglichkeit) bedingt, nur selten sind andere Antikörper wie Anti-c, Anti-E oder Anti-e oder Antikörper anderer Blutgruppensysteme wie Anti-Kell aus dem Kell-Blutgruppensystem ursächlich[5]. Obwohl bis zu einem Viertel aller Schwangerschaften AB0-inkompatibel sind, wird ein Morbus haemolyticus neonatorum nur selten (1:100, mit schwerer Hämolyse 1:1 000 Geburten) beobachtet[6].

Irreguläre Antikörper:

Lassen sich im Blut Neugeborener Antikörper nachweisen, so stammen diese folglich von der Mutter und sind diaplazentar in den kindlichen Kreislauf gelangt. Eine solche fetomaternale Transfusion tritt in bis zu 75 % aller Schwangerschaften auf[7]. Serologische Verträglichkeitsproben können daher aus dem mütterlichen Blut durchgeführt werden, nicht zuletzt um das kindliche Kreislaufvolumen zu schonen[2]. Zur sicheren Abklärung sollte jedoch bei Verdacht auf eine immunologisch bedingte Anämie, wie in den Richtlinien gefordert, ein direkter Coombs-Test sowie der Antikörpersuchtest mit dem Blut des Kindes durchgeführt werden, unabhängig von der Blutgruppe oder dem Antikörpersuchtest der Mutter[8].

Rhesus-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind:

Aufgrund der ermittelten Blutgruppe 0 Rhesus positiv, Rhesusformel CcD.Ee, Kell positiv, wäre für das Neugeborene formal die Gabe jeder Konserve unabhängig der Rhesusformel möglich gewesen, folglich auch die Gabe eines sogenannten Baby-EK. Entsprechend **Tabelle 1** waren aufgrund der Alloantikörper Anti-c und Anti-E der Mutter nur noch die Blutgruppe der Rhesusformel CCD.ee zur Transfusion geeignet. Ein Anti-c kommt bei Patienten mit der Rhesusformel CCD.ee gehäuft in Kombination mit einem Anti-E vor und ist nach Anti-D die häufigste Ursache des Morbus haemolyticus neonatorum im Rhesus-System[9,10]. Anti-c allein wie auch die Kombination mit Anti-E wurde in der Literatur für schwere hämolytische Verläufe verantwortlich gemacht. Im vorliegenden Fall ist ein allgemein als universell verträglich angesehenes Baby-EK ungeeignet, da es erneut einen hämolytischen Zwischenfall auslösen könnte.

Richtlinien Hämotherapie:

Die Richtlinien der Bundesärztekammer enthalten einige Besonderheiten zur perinatalen Transfusionstherapie. So kann bis zum Abschluss der vierten Lebenswoche nach dem errechneten Geburtstermin bei Verwendung eines Baby-EKs auf die Wiederholung der Kreuzprobe verzichtet werden, sofern im Serum der Mutter und des Kindes keine irregulären Antikörper nachweisbar sind und der direkte Coombs-Test mit den kindlichen Erythrozyten negativ ausfällt[2]. Dies impliziert, dass mindestens vor der Gabe des ersten Erythrozytenkonzentrates eine serologische Verträglichkeitsprobe erfolgen muss, was in diesem Fallbeispiel nicht erfolgt ist.

Negativer direkter Coombs-Test:

Selbst bei einem klinisch manifesten Morbus haemolyticus neonatorum kann der direkte Coombs-Test in seltenen Fällen negativ ausfallen[12,13]. Ein Grund könnte – trotz hoher Sensitivität der Gel-Zentrifugations-Methode – eine zu geringe Antikörperbeladung sein. Durch die initiale Gabe des Baby-EK (ccddee) nahm die Zahl der kindlichen, das Antigen E tragender Erythrozyten wahrscheinlich merklich ab. Da mit Antikörpern beladene Erythrozyten besonders schnell aus dem Kreislauf entfernt werden, könnte der Antikörpertiter soweit abgesunken sein, dass im Antikörpersuchtest zwar noch freie, im Plasma zirkulierende Antikörper nachgewiesen werden konnten, der direkte Coombs-Test hingegen negativ ausfällt[12]. Das Anti-c konnte nur mit enzymbehandelten Zellen nachgewiesen werden.

Rhesus-Formel des Kindes		Kompatible Rhesus-Formeln		Aufgrund AKS kompatibel	
CcD.Ee	12,5 %	CcD.ee	35,6 %	CCD.ee	19,5 %
		CCD.ee	19,5 %		
		CcD.Ee	12,5 %		
		ccD.Ee	11,3 %		
		ccddee	15,8 %		
		ccD.EE	2,0 %		
		ccD.ee	1,7 %		
		Ccddee	0,8 %		
		ccddEe	0.4 %		
		CCD.Ee	<0,4 %		
		CCD.EE	0,0005 %		

Tabelle 1: Kompatible Rhesus-Blutgruppen für das Neugeborene und relative Häufigkeiten

Parameter	Befund	Referenzbereich
Leukozyten	5,06/nl	(5,5–18/nl)
Erythrozyten	2,42/pl	(3,8–6,0/pl)
Hämoglobin	6,4 g/dl	(10,0–18,0 g/dl)
Hämatokrit	0,19 l/l	(0,39–0,50 l/l)
MCV	77,7 fl	(87–117 fl)
MCH	26,4 pg	(27,0–28,0 pg)
MCHC	34,0 g/dl	(32–36 g/dl)
Erythrozyten-Verteilung	18,4 %	(12,1–14,3 %)
Thrombozyten	183/nl	(200–480/nl)
Retikulozyten	31,9 ‰	(4,3–13,6 ‰)
Reife Retikulozyten	81,7 %	(89,9–98,4 %)
Unreife Retikulozyten	1,9 %	(0,0–1,7 %)
Lymphozyten	47,2 %	(20–40 %)
Bilirubin, gesamt	0,5 mg/dl	(0,2–1,0 mg/dl)
Bilirubin, direkt	0,2 mg/dl	(<0,3 mg/dl)
Bilirubin, indirekt	0,3 mg/dl	(<1,0 mg/dl)

Tabelle 2: Laborbefund einer 29-jährigen Mutter

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 Rhesus negativ, Rhesusformel ccddee, Kell negativ dürfen nicht als universell verträglich angesehen werden.
- Insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sollten vor Transfusion ohne serologische Verträglichkeitsprobe alle verfügbaren Informationen zu einer drohenden Inkompatibilität bedacht werden.
- Ein enger Austausch zwischen Arzt und Labor kann zur Minderung eines Transfusionsrisikos beitragen.
- Sofern klinisch vertretbar, sollten Diskrepanzen in der Blutgruppenserologie auch vor einer Notfalltransfusion abgeklärt werden, da Untersuchungsergebnisse in der Regel bereits nach 30 Minuten verfügbar sind.
- Entsprechend der Richtlinien sollten vor der ersten Transfusion eine serologische Verträglichkeitsprobe und ein Antikörpersuchtest angefordert werden.

Die Autorin

Corinna Nöcker
Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie GmbH, Essen-Rüttenscheid
c.noecker@contilia.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Untersuchungsumfang von blutgruppenserologischen Untersuchungen

LESERFRAGE:

Wir haben im Haus die Regel, dass bei allen Patienten, bei denen ein AKS positiv ist und eine Identifizierung erfolgt, gleichzeitig eine AB0-Bestimmung inklusive Formel gemacht wird.

Einzig bei dem Fall einer in einem Mutterpass eingetragenen Anti-D-Prophylaxe machen einige Kollegen nur den AKS+ Identifizierung, jedoch ohne Formel und auch ohne gültige AB0-Bestimmung, da nur über einen Klon. Was ist hier formal richtig, darf man sich auf die Angaben die man ja secondhand von der Station bekommt, verlassen oder ist es auch hier vorgeschrieben, eine gültige Blutgruppe zu bestimmen?

ANTWORT:

Der Untersuchungsumfang von blutgruppenserologischen Untersuchungen, die prätransfusionell oder perinatal (auch bei der Mutter) durchgeführt werden, wird durch die Hämotherapie-Richtlinien vorgegeben (für andere Indikationen für Blutgruppenuntersuchungen z. B. forensische Untersuchungen sind diese Richtlinien nicht bindend).

Nach 4.2.5.4 Bestimmung der AB0-Blutgruppenmerkmale gilt:

„AB0-Blutgruppenmerkmale sollten mit monoklonalen Testreagenzien Anti-A und Anti-B [Jeweils ein monoklonales Antiserum Anti-A und Anti-B genügt] und durch den Nachweis der Serumeigenschaften […] abgesichert werden."

Nach 4.2.5.7 Antikörpersuchtest gilt: „Der AKS ist Bestandteil der Blutgruppenbestimmung."

Fachlich ist zur Sicherung der Spezifität der Reaktionen in der Serumgegenprobe die Kenntnis über ggf. vorliegende irreguläre Antikörper notwendig.

Also, wenn ABO (erst-)bestimmt wird, gehört Serumgegenprobe und AKS dazu.

Andersherum gilt das nicht in dieser Eindeutigkeit, d. h. nicht bei jeder AKS-Abklärung ist die Bestimmung der AB0-Blutgruppe obligat. Denkbar ist sogar die Einsendung von Plasma in ein immunhämatologisches Labor alleine zur Abklärung eines positiven AKS. Zwar gehört aus meiner Sicht zu einem Antikörperbefund grundsätzlich die Bestimmung des komplementären Antigens dazu, aber vorgeschrieben ist das in den Richtlinien nicht (zumal es bei Vortransfundierten serologisch häufig nicht möglich ist).

Dieser Antikörperbefund und ein extern erhobener Blutgruppenbefund dürfen aber nicht Grundlage für eine Versorgung mit Blutpräparaten in Ihrem Haus sein. Dann wäre natürlich (siehe 4.2.2 Untersuchungsumfang) „ein gültiger Befund der Blutgruppenbestimmung [AB0 mit Serumgegenprobe] und ein Ergebnis des Antikörpersuchtest [und Kreuzprobe] des zuständigen Laboratoriums" (also Ihres Labors) obligat.

Bei Schwangeren mit irregulären Antikörpern ist nicht grundsätzlich eine Bestimmung der Rh-Untergruppe vorgeschrieben (wenn auch aus meiner Sicht wünschenswert). Lediglich bei Transfusionsbedarf gilt nach 4.3.5 (Transfusion von EK): „Mädchen und gebärfähige Frauen sollten keine Erythrozytenkonzentrate erhalten, die zu einer Immunisierung gegen Antigene des Rh-Systems oder den Kell-Faktor führen können".

Erst wenn (siehe auch 4.2.2 Untersuchungsumfang) „eine Transfusion ernsthaft in Betracht kommt" (nach einhelliger Expertenmeinung heißt das, ab einer Transfusionswahrscheinlichkeit von 1 Promille, und das wäre für eine normale Geburt nicht anzunehmen) ist bei „nachgewiesenen Auto- bzw. irregulären Alloantikörpern […] nach Möglichkeit Rh-Formel- und Kell ausgewählt" zu transfundieren.

Dr. med. Christof Geisen

Die Autoren

PD Dr. med. Tamam Bakchoul

Herr PD Dr. med. Tamam Bakchoul leitet das Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gemeinnützige GmbH (ZKT) in Tübingen als Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer seit Februar 2016. Im Jahr 2007 promovierte Dr. Bakchoul zum Doktor der Humanmedizin am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Zuvor war er als Assistenzarzt im Bereich der Plastischen Chirurgie, der Klinischen Hämostaseologie sowie Klinischen Immunologie und Transfusionsmedizin von 2004 bis 2007 in Damaskus, im Saarland und in Gießen tätig.

Nach einem einjährigen Auslandsforschungsaufenthalt in Milwaukee/USA übernahm Dr. Bakchoul von 2009–2011 die Leitung des Thrombozytenlabors am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum in Gießen und Marburg. Der Abschluss zum „Facharzt für Transfusionsmedizin" folgte. 2012 wurde Dr. Bakchoul nach Greifswald auf eine W1-Professur berufen. Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin in Greifswald leitete Dr. Bakchoul von 2012 bis 2016 auch das HLA- und Thrombozytenlabor. Ende 2015 habilitierte Dr. Bakchoul sich im Fach Transfusionsmedizin und absolvierte die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Mehrfache Preise und Auszeichnungen kennzeichnen seinen Weg ebenso wie verschiedene Positionen und Mitgliedschaften in namhaften Verbänden und Gesellschaften seines Fachbereiches.

Herr Dr. Tamam Bakchoul ist Jahrgang 1978, verheiratet und hat drei Kinder. Er wohnt mit seiner Familie in Tübingen.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gemeinnützige GmbH, Tübingen, tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach

Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in den Bereichen Anämie und Patient Blood Management.

Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, christoph.fuellenbach@kgu.de

Dr. med. Christof Geisen

Dr. med Christof Geisen ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Laboratoriumsmedizin mit den Zusatzbezeichnungen Hämostaseologie und Notfallmedizin.

Seit 2005 leitet Dr. Geisen am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt am Main die Abteilungen für Immunhämatologie und Molekulare Hämostaseologie. Seine Weiterbildung zum Hämostaseologen absolvierte er an den Universitätskliniken in Bonn, Köln und Frankfurt am Main. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit den molekularen Grundlagen von Gerinnungsstörungen sowie deren Therapie. Einen besonderen Schwerpunkt bildet dabei die Pharmakogenetik der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar® bzw. Coumadin®.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main, c.geisen@blutspende.de

Anna Hinz

Anna Hinz absolvierte von 2010–2016 ihr Medizinstudium an der Universität Tübingen. Seit 2016 arbeitet sie als Assistenzärztin in der Abteilung für Klinische Transfusionsmedizin am ZKT Tübingen.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gemeinnützige GmbH, Tübingen, anna.hinz@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

Herr Prof. Dr. med. Patrick Meybohm, MHBA ist leitender Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Er studierte und promovierte an der Georg-August-Universität Göttingen bevor er seine Weiterbildung als Anästhesist/Intensivmediziner im Jahr 2003 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, startete. Im Jahr 2009 folgte die Habilitation und 2012 der Wechsel nach Frankfurt/Main. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in den Bereichen Intensivmedizin, perioperatives Outcome, präoperative Vorbereitung von Hochrisikopatienten sowie Patient Blood Management. Er ist leitender Prüfer verschiedener klinischer Studien und ist (Co-)Autor von mehr als 100 Original- und Übersichtsarbeiten. Viele seiner Arbeiten wurden mit wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet.

Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, patrick.meybohm@kgu.de

Prof. Dr. med. Rainer Moog

Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Promotion und Habilitation am Universitätsklinikum Essen. 1996 Auslandsaufenthalt am San Martino Hospital, Genua. 2006–2008 Kommissarischer Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Essen, nachfolgend Ärztlicher Leiter Münchener Blutbank, Leiter Blutspendewesen Hospital-Laborverbund Berlin-Brandenburg und derzeit Institutsleiter Cottbus, DRK-Blutspendedienst Nord-Ost GmbH.

Spezialgebiete sind Hämapherese, Hämostaselogie und Qualitätsmanagement. Präsident der Europäischen Gesellschaft für Hämapherese (ESFH) 2008–2010, ESFH-Kongresspräsident 2008. Mitgliedschaft in zahlreichen nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, International Society for Blood Transfusion, European Society for Haemapheresis and Haemotherapy, World Apheresis Association, Network for the Advancement of Patient Blood Management, Thrombosis and Hemostasis, European Federation of Immunogenetics). Gutachter zahlreicher Fachzeitschriften und Mitherausgeber der Zeitschriften „Transfusion Medicine and Hemotherapy“, „Transfusion and Apheresis Science“ und „Annals of Hematology“.

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Institut Cottbus, r.moog@blutspende.de

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Carlheinz Müller

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Carlheinz Müller ist Geschäftsführer des Zentralen Knochenmarkspender-registers Deutschland (ZKRD). Er hat in München Mathematik, theoretische Physik und Humanmedizin studiert und sich nach einigen Jahren in der Computerbranche zum Facharzt für Transfusionsmedizin weitergebildet. Sein wissenschaftliches Interesse gilt vor allem biostatistischen Algorithmen und populationsgenetischen Methoden und ihrer Anwendung zur Optimierung der Suche und Auswahl von Blutstammzellspendern. Daneben leitet er die Datenzentrale des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST), ist in vielen nationalen und internationalen Gremien und Fachgesellschaften aktiv und derzeit Präsident der World Marrow Donor Association, der weltweiten Dachorganisation der Spenderregister.

ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH, Ulm, carlheinz.mueller@zkrd.de

Corinna Nöcker

Corinna Nöcker ist Biomedizinische-Fachanalytikerin (BMFA) für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin (DIW-MTA) und arbeitet seit 2011 in Essen, im Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie (ZLM) GmbH, einem regionalen Laborverbund, der für Kliniken, niedergelassene Ärzte und andere Einsender medizinische Untersuchungen durchführt.

Neben ihrer Tätigkeit in der immunhämatologischen Diagnostik ist sie zuständig für Mitarbeiter-Schulungen, die Laborganisation im Bereich der Immunhämatologie und das Blutproduktemanagement im Unternehmen.

Daneben engagiert sich die Fachlehrerin/Medizinpädagogin als Dozentin an zwei MTA-Schulen für die Ausbildung angehender Kollegen(innen) und als Referentin auf Kongressen (DGTI, IAKH) und diversen Fortbildungsveranstaltungen.

Organisationsverantwortliche Immunhämatologie, Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie GmbH, Essen-Rüttenscheid, c.noecker@contilia.de

Annette Rasche MBA

Annette Rasche, MBA, ist approbierte Zahnärztin und seit 2008 für das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) tätig. Dort war sie zunächst in der Such- und Work-up-Koordination beschäftigt. Nach dem Studium der Betriebswirtschaft für Mediziner und Erlangung des Master of Business Administration übernahm sie 2014 die Abteilungsleitung des Such- und Transplantationsservice. Annette Rasche ist national und international in verschiedenen Arbeitsgruppen aktiv. So war sie Co-Autorin des Handbuches der World Marrow Donor Association (WMDA) und ist maßgeblich an der Initiierung, Konzeption und Organisation des WMDA Search Coordinator Certificate Programme beteiligt. Darüber hinaus ist sie Chair Elect der Working Group Registries der WMDA sowie Mitglied der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V (DAG-KBT) und des Deutschen Register für Stammzelltransplantationen e.V. (DRST).

ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH, Ulm, annette.rasche@zkrd.de

Dr. med. Axel Runge

Dr. med. Axel Runge ist Facharzt für Anästhesiologie mit der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin und der Fachkunde Rettungsdienst. Er arbeitet seit 2002 als Oberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Evangelischen Krankenhaus Bethesda in Duisburg. Seit 2008 ist er dort Transfusionsverantwortlicher, seit 2012 auch Blutdepotleiter.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Ev. Krankenhaus BETHESDA, Duisburg, a.runge@bethesda.de

Dr. rer. nat. Edgar Scheel

Edgar Scheel studierte Biochemie an der Universität Hannover. Seit 1996 ist er beim DRK Blutspendedienst West in verschiedenen Forschungs- und Entwicklungsprojekten tätig. Er leitet seit 2007 die Qualitätskontrolle im Zentralbereich Plasma und arbeitet seit 2010 außerdem als Sachkundige Person.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentralbereich Plasma, e.scheel@bsdwest.de

Brigitte Unnerstall

Brigitte Unnerstall ist seit 1983 als MTA im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster tätig.

Bis 1996 war ihr Aufgabenbereich im Blutspenderscreeninglabor, zwischen 1996 und 2006 war ihr Arbeitsschwerpunkt die Herstellung und Untersuchung autologer Stammzellpräparationen. Seit August 2006 leitet sie das Labor für Verfahrens- und Produktentwicklung, das sich schwerpunktmäßig mit Herstellungsmethoden für Blutkomponenten und auch Reklamationsbearbeitung befasst.

Im Januar 2012 übernahm Frau Unnerstall die Leitung der Abteilung Herstellung Präparation des ZTM Münster.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster, b.unnerstall@bsdwest.de

Dr. med. Gabriele Walther-Wenke

Dr. med. Gabriele Walther-Wenke ist Fachärztin für Transfusionsmedizin und leitet seit 1993 als ärztliche Direktorin das Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West.

Sie war von 2004 bis 2007 Mitglied des Arbeitskreises Blut, leitet dessen Unterarbeitsgruppe „Mikrobiologische Sicherheit von Blutprodukten“ und ist seit 2006 Mitglied des Redaktionskommitees „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ bei der Bundesärztekammer.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster, g.walther-wenke@bsdwest.de

Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski

Herr Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, FRCA ist Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Er studierte Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und promovierte zum Dr. med. in der Pathophysiologie und am St. Bartholomeus Hospital zum Doctor of Philosophy. 2002 wechselte er nach Düsseldorf als Juniorprofessur. 2006 folgte er dem Ruf an der Universität Bristol in England. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit der Sepsis, der angeborenen Immunität, dem Ischämie-Reperfusions-Syndrom und der translationalen Medizin. Viele seiner Arbeiten wurden mit wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet. Prof. Zacharowski ist Landesvorsitzender der DGAI in Hessen und Vorstandsvorsitzender der Lohfert Stiftung.

Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, kai.zacharowsi@kgu.de

PD Dr. med. Thomas Zeiler

Priv. Doz. Dr. med. Thomas Zeiler ist seit 1.8.2013 Ärztlicher Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes West und leitet seit dem 1.1.2007 als Ärztlicher Direktor das Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid des DRK-Blutspendedienstes West.

Nach dem Studium der Humanmedizin an der LMU-München begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie an der Freien Universität Berlin unter Prof. Dr. Dieter Huhn. Er war gleichzeitig stets auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin tätig und promovierte 1989 unter Prof. Dr. R. Eckstein. 1994 wechselte er als Oberarzt an das Institut für Transfusionsmedizin der Universität Marburg, wo er sich unter Prof. Dr. V. Kretschmer im Jahr 2003 habilitierte. T. Zeiler ist Facharzt für Transfusionsmedizin und führt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid, t.zeiler@bsdwest.de

Leser fragen – Experten antworten!

hämotherapie
BeiträgezurTransfusionsmedizin

Ihre Fragen leitet das Redaktionsteam an die Experten weiter.
Veröffentlichte Anfragen werden anonymisiert.

- **Ihre Frage:** _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

hämotherapie
BeiträgezurTransfusionsmedizin

Ich möchte die Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren!
Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar kostenlos an die folgende Adresse:

Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie
BeiträgezurTransfusionsmedizin

- 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! Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Leser fragen – Experten antworten!

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
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken

Abo- und Redaktionsservice

Die Zeitschrift „hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin“ ist das Fachmagazin der DRK-Blutspendedienste mit aktuellen Fachbeiträgen rund um die Themen Blut, Blutpräparate und deren Anwendung.

Service-Postkarten

Nutzen Sie unsere heraustrennbaren Service-Postkarten für Ihre Fragen oder Themenvorschläge an unser Experten-Team, für ein **kostenloses Abo** der Zeitschrift „hämotherapie“ oder für eine Änderung Ihrer Adresse, an die wir die „hämotherapie“ versenden.

Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter www.drk-haemotherapie.de

Redaktionsservice

Auf die Fragen, die sich in Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben, erhalten Sie von uns eine Antwort!

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor und räumen Ihnen – je nach Bedarf – in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie“ ausreichend Platz für die Beantwortung ein. Vorab erhalten Sie persönlich eine schriftliche Antwort unserer Experten.

Senden Sie uns Ihre Fragen mit der Service-Postkarte oder über unser Leserservice-Formular im Internet:

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

ISSN 1612-5592	(Ausg. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausg. Bayern)
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. Berlin, Brandenburg, Sachsen)

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

Und so geht´s: Einfach auf www.drk-haemotherapie.de Ihre E-Mail-Adresse für das digitale Abonnement eintragen und Sie erhalten direkt und kostenlos die neue Ausgabe der hämotherapie per E-Mail!

Die hämotherapie erscheint als ebook und als PDF-Version.

www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook